



КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ АУТОПСИЙ

Н. И. Прокопчик, А. В. Подгайская

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. За последние десятилетия заболеваемость раком поджелудочной железы (РПЖ) растет. Для него характерно длительное скрытое течение, неспецифичность клинических симптомов, склонность к раннему метастазированию, ограниченные возможности биопсии. Выживаемость пациентов с РПЖ в течение года после его диагностики составляет не более 8%.

Цель исследования – изучить клинические и морфологические особенности РПЖ и оценить состояние прижизненной диагностики по данным аутопсий.

Материал и методы. Осуществлен ретроспективный анализ 58 протоколов вскрытий пациентов, умерших вследствие РПЖ. Изучены протоколы вскрытий, микропрепараты ПЖ и других разных органов, взятых во время аутопсии для патогистологического исследования.

Результаты. Среди умерших вследствие РПЖ было 58,6% мужчин и 41,4% женщин. Средний возраст лиц мужского пола составил 68,9 года, женского – 67,0 лет. Расхождение патологоанатомического и клинического диагноза отмечено в 7,7% случаев. Хронический панкреатит как фоновое заболевание имел место в 6,9% случаев РПЖ. Узловая форма роста рака выявлена в 87,9% случаев, диффузно-инфильтративная – в 12,1% наблюдений. В 81,0% случаев опухоль локализовалась в одном из отделов, в 19,0% – в нескольких отделах ПЖ. Рак головки ПЖ имел место в 72,4% случаев; в 5,2% случаев опухоль локализовалась только в хвосте, в 3,4% – только в теле железы. Тело и хвост ПЖ были вовлечены в опухолевый процесс в 10,3% случаев, головка и тело – в 5,2% наблюдений. В 3,5% случаев опухоль тотально инфильтрировала ПЖ.

Выводы. Радикальные оперативные вмешательства удалось осуществить только в 20,7% случаев. При локализации РПЖ в головке ПЖ радикальные операции выполнены в 28,6% случаев. При локализации рака в дистальных отделах ПЖ такие вмешательства были невозможны из-за наличия множественных метастазов. В 7,7% наблюдений диагноз РПЖ установлен только на аутопсии.

Ключевые слова: рак, поджелудочная железа, морфология, клиника, диагностика.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PANCREATIC CANCER ACCORDING TO AUTOPSY FINDINGS

N. I. Prokopchik, A. V. Podgayskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Over the past decades, the incidence of pancreatic cancer (PCa) has been on the rise. It is characterized by a long latent course, non-specificity of clinical symptoms, a tendency to early metastasis, and limited possibilities for biopsy. The survival rate of patients with pancreatic cancer within a year after its diagnosis is no more than 8%.

Objective. To study the clinical and morphological features of pancreatic cancer and to assess the state of life-time diagnosis according to autopsy findings.

Material and methods. A retrospective analysis of 58 autopsy protocols of patients died due to pancreatic cancer was carried out. The protocols of autopsies as well as micropreparations of the pancreas and other various organs taken during autopsy for histopathological examination were studied.

Results. Among those who died due to pancreatic cancer there were 58.6% of men and 41.4% of women. The average age of males was 68.9 years, that of females - 67.0 years. The discrepancy between the pathoanatomical and clinical diagnoses was noted in 7.7% of cases. Chronic pancreatitis as a background disease occurred in 6.9% of cases of pancreatic cancer. A nodular form of cancer growth was detected in 87.9%, a diffuse-infiltrative one - in 12.1% of cases. In 81.0% of cases, the tumor was localized in one of the pancreatic sections, in 19.0% - in several ones. Cancer of the pancreatic head occurred in 72.4% of cases; in 5.2% of cases the tumor was localized only in the tail, in 3.4% - only in the body of the gland. The body and tail of the pancreas were involved in the tumor process in 10.3%, while the head and body in 5.2% of cases. In 3.5% of cases, the tumor completely infiltrated the pancreas.

Conclusions. Radical surgical interventions were performed only in 20.7% of cases. They were performed in 28.6% of cases in patients with pancreatic head tumours. In case of tumour location in the distal parts of the pancreas, such interventions were impossible due to the presence of multiple metastases. In 7.7% of cases, the diagnosis of pancreatic cancer was established only at autopsy.

Keywords: cancer, pancreas, morphology, clinic, diagnostics.

Автор, ответственный за переписку:

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент,
Гродненский государственный медицинский университет,
e-mail: prokopni@mail.ru

Corresponding author:

Prokopchik Nikolaj, PhD (Medicine), Associate Professor;
Grodno State Medical University;
e-mail: prokopni@mail.ru

Для цитирования:

Прокопчик, Н. И. Клинико-морфологическая характеристика рака поджелудочной железы по данным аутопсий / Н. И. Прокопчик, А. В. Подгайская // Гепатология и гастроэнтерология. 2022. Т. 6, № 1. С. 71-76. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-71-76>

For citation:

Prokopchik NI, Podgayskaya AV. Clinical and morphological characteristics of pancreatic cancer according to autopsies. Hepatology and Gastroenterology. 2022;6(1):71-76. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-71-76>

Введение

Опухоли поджелудочной железы могут иметь разный гистогенез, но чаще всего встречаются злокачественные эпителиальные новообразования экзокринного отдела поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы (РПЖ) наиболее распространен в экономически развитых странах. За последние 50 лет заболеваемость РПЖ растет, а летальность не имеет тенденции к снижению [1].

Частота РПЖ в структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2018 г. составила 6,3%, что соответствует пятому месту после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Прирост показателей смертности от РПЖ за десять лет среди мужчин составил 2,58%, среди женщин – 5,64%. Средний возраст мужчин, умерших от РПЖ – 65,5 года, женщин – 71,5 года [2].

Особенности РПЖ: длительное скрытое течение и неспецифичность поздно манифестирующих клинических симптомов, имитирующих хронический панкреатит (ХП); ограниченные возможности биопсии; склонность к мультицентрическому росту и раннее метастазирование. В связи с этим раннюю стадию РПЖ удается установить не чаще чем в 3,8% случаев. К моменту его диагностики 40% пациентов уже имеют отдаленные метастазы и операбельность не превышает 16%, выживаемость пациентов в течение года после его диагностики составляет не более 8%, а в течение 2-5 лет – 1,5-5% [1, 3-6]. Это связано и с тем, что для РПЖ характерна низкая чувствительность (15-28%) к химиолучевой терапии [7-9].

Таким образом, РПЖ остается одной из нерешенных проблем гастроэнтерологии и не случайно Я. С. Циммерман предлагает именовать РПЖ «terra incognita современной гастроэнтерологии» [1].

Этиологические факторы РПЖ до сих пор не установлены. Один из факторов риска РПЖ – ХП [10-12]. Это связано с тем, что на фоне хронического воспаления наблюдается клеточная пролиферация и/или повреждение генома, что повышает риск развития злокачественных новообразований. Мутации генов p53, p16, K-ras, DPC4, BRCA2 и других приводят к несостоятельности функции этих генов, потенцированию неопластических процессов за счет нарушения деления клеток и угнетения апоптоза генетически измененных клеток [13].

О роли наследственности в развитии РПЖ свидетельствует факт, что у кровных родственников пациентов с РПЖ риск его развития повышен в 3-18 раз. Установлено, что локус восприимчивости к данной опухоли расположен на хромосоме 4Q32-34 [14, 15]. По данным S. Raimondi, у 10% пациентов с РПЖ развитие заболевания связано с наличием наследственных синдромов [16].

К внешним факторам риска развития ХП и РПЖ относят курение, особенности питания (преобладание мясной пищи и животного жира), злоупотребление алкоголем, недостаток витамина Д3 и др. [3, 17, 18].

Патогенез РПЖ делится на три последовательные стадии: инициации, клонирования и метастазирования [19]. Однако установлено, что опухолевые клетки продолжают эволюционировать и в метастазах [20, 21].

Цель исследования – изучить клинические и морфологические особенности РПЖ и оценить состояние прижизненной диагностики по данным аутопсий.

Материал и методы

Осуществлен ретроспективный анализ протоколов аутопсий, выполненных в отделении общей патологии УЗ «Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро» за период с 2010 г. по 2021 г. Для дальнейшего исследования были отобраны 58 протоколов вскрытий, в которых в качестве основного заболевания, повлекшего летальный исход, отмечен РПЖ. Были изучены протоколы этих вскрытий, микропрепараты ПЖ и других разных органов, взятых во время аутопсии для патогистологического исследования. Гистологические срезы ПЖ были окрашены гематоксилином и эозином, в ряде случаев – пикрофуксином по Ван Гизону. Для верификации недифференцированного РПЖ использовалось также иммуногистохимическое исследование.

Результаты и обсуждение

Возраст 58 пациентов, умерших вследствие РПЖ, колебался от 39 до 87 лет. Среди них 34 (58,6%) мужчины и 24 (41,4%) женщины. Средний возраст лиц мужского пола составил 68,9 [45; 81] года, лиц женского пола – 67,0 [39; 87] лет. В активном трудоспособном возрасте оказались только 4 женщины и столько же мужчин, что составляет 13,8% от общего количества наблюдений.

В 52 наблюдениях пациенты скончались в стационаре, средняя продолжительность госпитального периода составила 15,9 [1; 95] суток. В 4 (7,7%) случаях имело место расхождение патологоанатомического и заключительного клинического диагнозов. В качестве основных клинических диагнозов, как оказалось, ошибочных, были выставлены: множественные метастазы рака в печень без выясненного первичного очага; внегоспитальная пневмония; хроническая ИБС в сочетании с артериальной гипертензией; цирроз печени с портальной гипертензией и пищеводным кровотечением. Клинико-анатомический анализ этих наблюдений показал, что причиной диагностической ошибки стала тяжесть состояния пациентов, не позволившая осуществить всестороннее обследование, а также кратковременность пребывания в стационаре, в среднем 4,0 [2; 6] суток.

Другие 6 человек умерли на дому и так как в территориальной поликлинике на учете они не состояли, то были направлены на патологоанатомическое вскрытие для установления причины смерти. При аутопсии установлено, что смерть пациентов была индуцирована РПЖ с наличием множественных метастазов.

Установлено, что в 96,6% случаев РПЖ имела место коморбидная патология. Наиболее часто она была представлена хронической ИБС (в 69,0%), артериальной гипертензией (56,9%), сахарным диабетом 2 типа (20,7%) и хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких (25,8%). При гистологическом исследовании аутопсийного материала установлено, что у 6,9% пациентов РПЖ развился на фоне ХП. Литературные данные о взаимосвязи РПЖ и ХП разноречивы. Так, Н. А. Краевский и соавт. [22], исследуя оперативно удаленные панкреато-доденальные комплексы и фрагменты ПЖ при дистальной ее резекции по поводу ХП, а также соответствующий секционный материал, ни в одном случае не обнаружили развитие РПЖ. В то же время в литературе имеются указания, что частота развития РПЖ при длительном течении ХП в 15-16 раз больше, чем в общей популяции [5, 23]; РПЖ развивается у 17% пациентов, длительно страдавших ХП [24-26]. Как и другие хронические заболевания, ХП сопровождается регенераторными, дисрегенераторными, метапластическими и диспластическими процессами в ПЖ и при длительном течении может создать предпосылки для возникновения РПЖ. Точные механизмы опухолевой трансформации, приводящие к РПЖ на фоне ХП, пока неизвестны. Считается, что наиболее важную роль играют мутации генов p53, p16, K-ras, DPC4 и BRCA2. При РПЖ мутации гена p53 встречаются в 70% случаев [27-29], в связи с чем угнетается апоптоз генетически измененных клеток и это способствует канцерогенезу [13]. Мутации гена p16

ассоциируются с РПЖ в 40% случаев [30]. Описаны онкогенные мутации K-ras в кодонах 13 и 61 ras-белка, которые считают специфичными для РПЖ [31].

При макроскопическом исследовании в 87,9% наблюдений опухоль имела вид узла неправильной формы без четких границ, нередко с очагами некроза на разрезе; в 12,1% случаев рост был диффузно-инфильтративным. Характер роста не зависел от пола и возраста пациентов.

В большинстве случаев (81,0%) опухоль локализовалась в одном из отделов ПЖ, в 19,0% были поражены несколько отделов органа. Однако анализ гистологических препаратов показал, что РПЖ характеризуется преимущественно инвазивным мультицентрическим ростом и поэтому его анатомические границы и границы, выявляемые при гистологическом исследовании, не всегда совпадают.

Рак головки ПЖ стал наиболее частой локализацией опухоли, имел место в 42 (72,4%) случаях. При этом у мужчин этот показатель составил 76,5%, у женщин – 66,7%. Для данной локализации рака наиболее характерной была узловатая форма роста.

В 5,2% случаев опухоль локализовалась только в хвосте, в 3,4% – только в теле железы. У мужчин эта локализация рака составила 5,9 и 2,9%, у женщин – 4,2 и 4,2%, соответственно, однако разница статистически не достоверна.

Тело и хвост ПЖ были вовлечены в опухолевый процесс в 10,3% случаев (у женщин – 16,7%, у мужчин – 5,9%), головка и тело – в 5,2%. В этих случаях опухоль не имела четких границ, характеризовалась преимущественно инфильтративным ростом. В 3,5% случаев опухоль росла в железе диффузно, захватывая все отделы органа.

При гистологическом исследовании установлено, что основной микроскопической формой РПЖ была протоковая аденокарцинома с разной степенью тканевой и клеточной дифференцировки, а также степенью развития стромы. Она имела место в 86,2% наблюдений. При этом аденокарцинома высокой степени дифференцировки (G1) отмечена в 10,3% наблюдений, умеренной степени дифференцировки (G2) – в 50,0%, низкой степени дифференцировки (G3) – в 25,7%. В 13,8% наблюдений выявлен недифференцированный рак (G4). В этих случаях опухоль состояла из полиморфных клеток разной величины с выраженными признаками анаплазии (рис. 1-3).

Приведенные особенности локализации и гистологического строения РПЖ соответствуют литературным данным [1, 22, 32].

Метастазы РПЖ имели место в 40 (69,0%) случаях (среди мужчин – 64,7%, среди женщин – 75,0%). Частота метастазирования зависела от локализации рака в железе. При локализации рака только в головке метастазы были выявлены

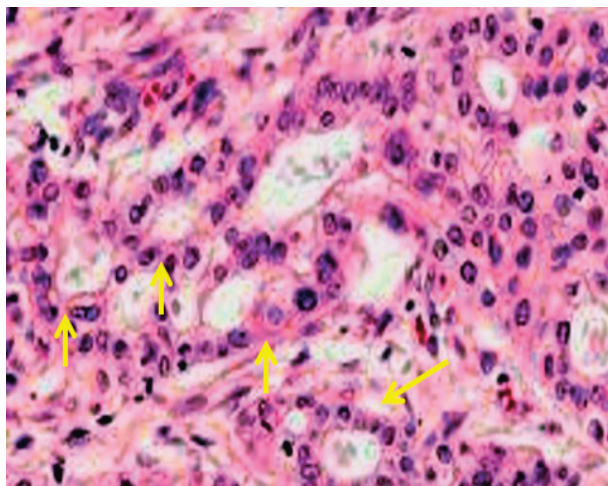


Рисунок 1. – РПЖ (протоковая аденокарцинома, G2): опухоль состоит атипичных клеток, формирующих железы разной формы и величины, напоминающих строение протоков железы (стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином, $\times 400$

Figure 1. – ductal adenocarcinoma, G2: the tumor consists of atypical cells that form glands of various shapes and sizes, resembling the structure of the ducts of the gland (arrows). Col.: hematoxylin and eosin. $\times 400$

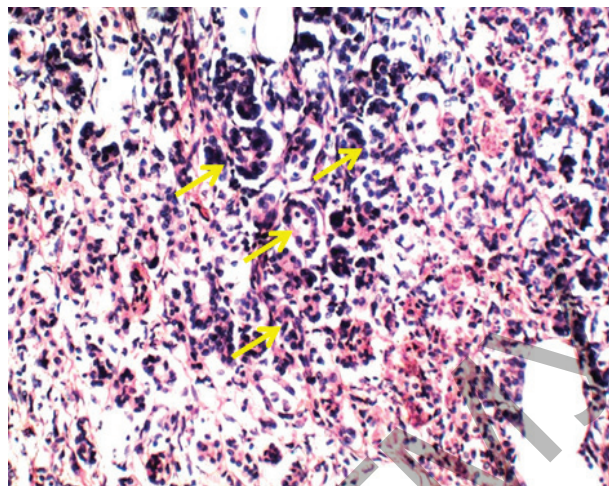


Рисунок 2. – РПЖ (низкодифференцированная аденокарцинома, G3): опухоль состоит атипичных клеток, формирующих скопления и железисто-подобные структуры разной формы и величины (стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 2. – poorly differentiated adenocarcinoma, G3: the tumor consists of atypical cells that form clusters and glandular-like structures of various shapes and sizes (arrows). Col.: hematoxylin and eosin. $\times 200$

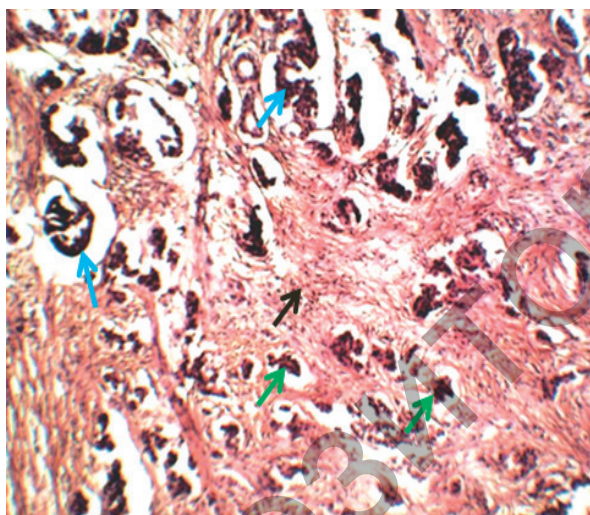


Рисунок 3. – РПЖ (скirrosная аденокарцинома, G4): раковые клетки располагаются группами (зеленые стрелки), местами образуют железисто-подобные структуры (синие стрелки); строма опухоли, представленная фиброзной тканью, резко преобладает над паренхимой (черная стрелка). Окр.: пикрофуксином по Ван Гизону, $\times 100$

Figure 3. – scirrhous adenocarcinoma, G4: cancer cells are arranged in groups (green arrows), in some places they form glandular-like structures (blue arrows); the tumor stroma, represented by fibrous tissue, strongly predominates over the parenchyma (black arrow). Col.: Picrofuchsin according to Van Gieson, $\times 100$

в 59,5% наблюдений, если же опухоль локализовалась в других отделах (только тело, только хвост, головка и тело, тело и хвост или росла диффузно) – в 100% наблюдений.

Метастазы при раке головки ПЖ чаще всего локализовались в печени (72,0%, рис. 4), регионарных (44,0%) и отдаленных лимфатических узлах (28,0%); в 32,0% случаев отмечалось врастание опухоли в стенку 12-перстной киш-

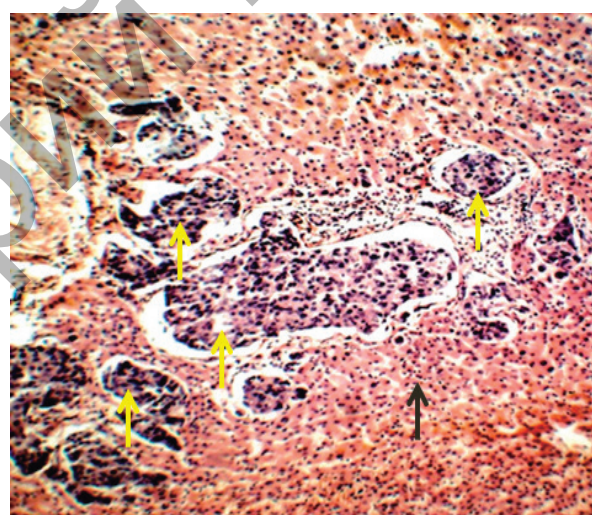


Рисунок 4. – Метастаз РПЖ в печень: в печени определяются гнездовые скопления клеток рака (желтые стрелки); печёночные балки с признаками дископлексации (черная стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 4. – Metastasis of prostate cancer in the liver: nested accumulations of cancer cells are determined in the liver (yellow arrows); hepatic beams with signs of discoplexation (black arrow). Col.: hematoxylin and eosin, $\times 100$

ки, желудка или в воротную вену; канцероматоз брюшины имел место в 16% наблюдений; в 28,0% случаев выявлены метастазы в лёгкие и плевру. В единичных наблюдениях метастазы обнаружены в почках и перикарде. В связи с наличием множественных метастазов 38,1% пациентов оказались неоперабельными. Оперативные вмешательства были проведены в 61,9% наблюдений. Однако радикальные операции (гастропанкреатодуоденальная резекция, панкреатодуоденальная резекция) удалось осуществить

только в 12 (28,6%) случаях. Послеоперационный период протекал тяжело, возникали разные, часто множественные осложнения, что потребовало в 75% случаев проведение релапаротомий. Паллиативные операции были проведены 14 (33,3%) пациентам: холецистэктомия (3), холецистостомия (3), гепатико-еюностомия (6), наружное дренирование общего желчного протока (4), гастроэнтеро- и межкишечный анастомоз (в 1 случае).

Если рак локализовался вне головки ПЖ или рос в органе диффузно, метастазы чаще всего были множественными и обширными. В 68,8% случаев он прорастал в соседние органы: в стенку желудка, поперечно-ободочной и 12-перстной кишки, селезёнку, левый надпочечник, паранефральную клетчатку и левую почку. Метастазы в печень и регионарные лимфатические узлы обнаружены в 50% наблюдений, в отдаленные лимфоузлы – в 43,8%, в брюшину – в 43,8%, лёгкие и плевру – в 18,8%. Оперативные вмешательства при таких локализациях рака были проведены только в 5 (31,3%) случаях. При этом во всех случаях выполнены только паллиативные вмешательства: дуоденоеюностомия (1), трансверзостомия (1), холецистэктомия (1), гепатиеюностомия (1), дренирование брюшной полости (1).

Приведенные данные подтверждают известный факт, что РПЖ характеризуется не только отсутствием специфических клинических симптомов, но и появлением их нередко только в поздний период развития заболевания. Это приводит к тому, что многие пациенты имеют уже 3-4 стадию рака на момент первичной диагностики. Анализ секционного материала показал, что клиническая картина РПЖ зависела в первую очередь от размеров опухоли, ее локализации и наличия метастазов. При локализации рака в головке ПЖ наиболее частым осложнением была желтуха. Она имела место в 69,1% секционных наблюдений, носила смешанный характер и была обусловлена не только компрессией общего печёночного протока, но и возникшим на этом

фоне гнойным холангитом и холангиолитом, метастазами в печень с частичным некрозом опухоли и альтеративными изменениями гепатоцитов. Характерным осложнением рака головки ПЖ были также стеноз 12-перстной кишки, кахексия и анемия, имевшие место в 14,3% наблюдений, а также декомпенсированная портальная гипертензия, осложнившаяся кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода (9,5% случаев). Были выявлены: пневмония (в том числе послеоперационная) в 21,4% наблюдений, перитонит – в 16,7%, сепсис – в 9,5%, тромбоэмболия лёгочной артерии и послеоперационный панкреатит – в 7,1% случаев. Указанные осложнения в сочетании с выраженной лёгочной и сердечно-сосудистой недостаточностью и стали непосредственной причиной смерти.

При локализации рака в теле и хвосте ПЖ преобладали такие осложнения, как кахексия (в 25,0% случаев), анемия (в 25,0%), врастание опухоли с последующим стенозом и некрозом петель тонкой или поперечно-ободочной кишок с развитием перитонита (в 18,8%), желтуха (в 18,8%). На этом фоне закономерно возникала вторичная пневмония, выявленная в 43,8% наблюдений. Непосредственной причиной смерти пациентов была интоксикация и прогрессирующая лёгочная и сердечно-сосудистая недостаточность.

Выводы

Для РПЖ характерно длительное скрытое течение, клинические симптомы нередко появляются только в фазу метастазирования. В 7,7% наблюдений диагноз РПЖ установлен посмертно. При локализации рака в головке радикальные оперативные вмешательства удалось осуществить только в 28,6% случаев, а при локализации в дистальных отделах железы такие операции оказались невыполнимыми из-за множества метастазов. Таким образом, РПЖ остается актуальной проблемой гастроэнтерологии и онкологии.

References

1. Cimmerman JaS. Rak podzheludochnoj zhelezy: terra incognita sovremennoj mediciny [Pancreatic cancer: terra incognita in modern gastroenterology]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical Medicine]. 2015;93(10):5-13. (Russian).
2. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrov GV, editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost i smertnost). Moskva: MNIOL im. P.A. Gercena - filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii; 2019. 250 p. (Russian).
3. Koshel AP, Klovov SS, Mironova EB, Sevast'janova HV. Rak podzheludochnoj zhelezy: nekotorye voprosy diagnostiki i lechenija. *Vestnik Kluba Pankreatologov* [Herald Pancreatic Club]. 2010;2(7):19-22. (Russian).
4. Vasilenko VH, Lemeshko ZA. O diagnostike raka podzheludochnoj zhelezy. *Klinicheskaja medicina* [Clinical Medicine]. 1984;62(10):131-137. (Russian).
5. Gress TM, Neoptolemos JP, Lemoine NR, Real FX, editors. Exocrine Pancreas Cancer: The European Pancreatic Cancer-Research Cooperative (EPS - RC). Hannover; 2005. 531 p.
6. Putov NV, Artemeva NN, Kohanenko NJu. Rak podzheludochnoj zhelezy [Pancreatic cancer]. Sankt-Peterburg: Piter; 2005. 396 p. (Russian).
7. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: Evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:82. doi: 10.1186/1471-2407-8-82.
8. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomized comparison of gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol*. 2009;27(33):5513-5518. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2446.
9. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbühl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP. Meta-analysis of randomized adju-

- vant therapy trials for pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*. 2005;92(8):1372-1381. doi: 10.1038/sj.bjc.6602513.
10. Rocca G, Gaia E, Iuliano R, Caselle MT, Rocca N, Calcamuggi G, Emanuelli G. Increased incidence of cancer in chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1987;9(2):175-179. doi: 10.1097/00004836-198704000-00013.
 11. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis in the risk of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1993;328(20):1433-1437. doi: 10.1056/NEJM199305203282001.
 12. Lazebnik LB, Vinokurova LV, Jashina NI, Bystrovskaja EV, Bordin DS, Dubcova EA, Orlova JuN. Hronicheskij pankreatit i rak podzheludochnoj zhelezy [Chronic pancreatitis and pancreatic cancer]. *Vestnik Kluba Pankreatologov* [Herald Pancreatic Club]. 2014;1(22):39-44. (Russian).
 13. Komarova FI, Rapoport SI, editors. Rukovodstvo po gastroenterologii. Moskva: „ООО Мед. Inform. agentstvo”; 2010. 864 p. (Russian).
 14. Rieder H, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer. *Fam. Cancer*. 2004;3(1):69-74. doi: 10.1023/B:FAME.0000026822.67291.a1.
 15. Delpu YN, Hanoun H, Lulka H, Sicard F. Genetic and epigenetic alterations in pancreatic cancerogenesis. *Curr. Genom.* 2011;12(1):15-24. doi: 10.2174/138920211794520132.
 16. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(2):699-708. doi: 10.1038/nrgastro.2009.177.
 17. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, Kraft P, Stampfer MJ, Michaud DS, Ma J, Buring JE, Sesso HD, Lee IM, Rifai N, Cochrane BB, Wactawski-Wende J, Chlebowski RT, Willett WC, Manson JE, Giovannucci EL, Fuchs CS. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):82-91. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0836.
 18. Duell EJ, Lucentefero E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, Silverman DT, Ji BT, Gallinger S, Holly EA, Fonham EH, Maisonneuve P, Bueno-de-Mesquita HB, Ghadirian P, Kurtz RC, Ludwig E, Yu H, Lowenfels AB, Seminara D, Petersen GM, La Vecchia C, Boffetta P. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* 2012;23(11):2964-2970. doi: 10.1093/annonc/mds140.
 19. Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat. Rev. Cancer.* 2016;16(9):553-565. doi: 10.1038/nrc.2016.66.
 20. Pandit S, Samant H, Kohli K, Shokouh-Amiri HM, Wellman G, Zibari GB. Incidental liver metastasis in pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Surgical Case Reports*. 2019;2019(3):rjs084. doi: 10.1093/jscr/rjz084.
 21. Ansari D, Friess H, Bauden M, Samnegård J, Andersson R. Pancreatic cancer: disease dynamics, tumor biology and the role of the microenvironment. *Oncotarget*. 2018;9(5):6644-6651. doi: 10.18632/oncotarget.24019.
 22. Kraevskij NA, Smoljannikov AV, Sarkisov DS, editors. Patologoanatomicheskaja diagnostika opuholej cheloveka. Vol. 2. Moskva: Medicina; 1993. 688 p. (Russian).
 23. Popovich AJu. Rak podzheludochnoj zhelezy [Pancreatic cancer]. *Vestnik Kluba Pankreatologov* [Herald Pancreatic Club]. 2009;3:31-39. (Russian).
 24. Gubergric NB, Golubova OA. Hronicheskij pankreatit, kak predrakovoe zabolevanie [Chronic pancreatitis as pre-cancer disease]. *Vestnik Kluba Pankreatologov* [Herald Pancreatic Club]. 2009;4:36-41. (Russian).
 25. Cavastro GM, Giuseppe C, Nouvenne A, Sianesi M. The race from chronic pancreatitis to pancreatic cancer. *JOP J. Pancreas*. 2003;4(5):165-168.
 26. Johnson PT, Outwater EK. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis: Dynamic MR imaging. *Radiology*. 1999;212(1):213-218. doi: 10.1148/radiology.212.1.r99j16213.
 27. Bardeesy N, De Pinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat. Rev. Cancer*. 2002;2(12):897-909. doi: 10.1038/nrc949.
 28. Lahdaoui F, Delpu Y, Vincent A, Renaud F, Messenger M, Duchêne B, Lefebvre E, Mariette C, Torrisani J, Jonckheere N, Van Seuningen I. miR-219-1-3p is a negative regulator of the mucin MUC4 expression and is a tumor suppressor in pancreatic cancer. *Oncogene*. 2015;34(6):780-788. doi: 10.1038/ncr.2014.11.
 29. Redston MS, Caldas C, Seymour AB, Hruban RH, da Costa L, Yeo CJ, Kern SE. P53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res*. 1994;54(11):3025-3033.
 30. Gerdes B, Ramaswamy A, Kersting M, Ernst M, Lang S, Schürmann M, Wild A, Bartsch DK. P16 (INK4a) alterations in chronic pancreatitis - indicator for high-risk lesions for pancreatic cancer. *Surgery*. 2001;129(4):490-497. doi: 10.1067/msy.2001.112071.
 31. Khan MA, Azim S, Zubair H, Bhardwaj A, Patel GK, Khushman M, Singh S, Singh AP. Molecular Drivers of Pancreatic Cancer Pathogenesis: Looking Inward to Move Forward. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(4):779. doi: 10.3390/ijms18040779.
 32. Fletcher CDM, editor. Diagnostic histopathology of tumors. Vol. 1. London: Churchill Livingstone/Edinburgh; 2000. 930 p.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Подгайская Анна Викторовна, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: podgayskaya.anya@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Prokopchik Nikolaj, PhD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Podgayskaya Anna, Grodno State Medical University; e-mail: podgayskaya.anya@mail.ru

Поступила: 03.04.2022

Принята к печати: 25.04.2022

Received: 03.04.2022

Accepted: 25.04.2022