

Стеатоз підшлункової залози на комп'ютерній томограмі — рання прогностична ознака раку підшлункової залози: попереднє дослідження пацієнтів із надмірною масою тіла

S. A. Hoogenboom^{1,3}, C. W. Bolan², A. Chuprin², M. T. Raimondo¹, J. E. van Hooft⁴, M. B. Wallace¹, M. Raimondo¹

¹Відділення гастроентерології та гепатології, клініка Мейо, Джексонвілл, Флорида, США

²Відділення радіології, клініка Мейо, Джексонвілл, Флорида, США

³Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр Амстердамського університету, Центр гастроентерології, ендокринології та метаболізму, Нідерланди

⁴Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр Лейденського університету, Нідерланди

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 2. P. 428–433.

Ключові слова: стеатоз підшлункової залози, візуальний біомаркер, ожиріння, протокова аденокарцинома підшлункової залози, комп'ютерна томографія

Вступ

Протокова аденокарцинома підшлункової залози (ПАПЗ) — невиліковне захворювання, 5-річна виживаність при якому становить усього 9% [20]. Низька виживаність здебільшого обумовлена пізньою діагностикою. Щоб поліпшити виживання при ПАПЗ, стратегії виявлення повинні бути зосереджені на ранній діагностиці, яка дозволяє досягти виліковування. Оскільки загальна поширеність ПАПЗ є низькою і скринінг населення не проводиться, ідентифікація осіб з високим ризиком є обов'язковою для поліпшення раннього виявлення та підвищення виживаності при ПАПЗ [24].

У кількох дослідженнях були встановлені модифіковані фактори ризику розвитку ПАПЗ, включаючи куріння, цукровий діабет (ЦД) і ожиріння [3, 4, 10, 16]. Останніми роками стеатоз підшлункової залози (ПЗ) викликав новий інтерес до патофізіології ПАПЗ, оскільки було продемонстровано, що він значною мірою корелює з ожирінням і розвитком інтраепітеліальної неоплазії ПЗ (PanIN), виявленої у зразках після резекції ПЗ [5, 19, 23, 26]. «Стеатоз ПЗ» використовується як загальний термін для позначення накопичення жиру в ПЗ різної етіології; він позитивно пов'язаний з ожирінням, віком і ЦД [15, 21, 22, 25]. Оскільки поширеність ожиріння зростає з поточною глобальною поширеністю 39%, проводяться дослідження природного перебігу

і довгострокових ефектів стеатозу ПЗ і його зв'язку з метаболічним синдромом [28].

Дослідження показали, що стеатоз ПЗ є значним і незалежним чинником, що визначає розвиток ПАПЗ, і що патологічні зміни, характерні для стеатозу ПЗ, корелюють зі зниженням щільності ПЗ при комп'ютерній томографії (КТ) [2, 5, 8, 19, 23]. Одне з цих досліджень показало, що низьке співвідношення щільності ПЗ до селезінки на КТ було сильним предиктором розвитку ПАПЗ і що його можна використовувати як опцію візуалізації для виявлення ПАПЗ. Однак усі ці дослідження були виконані, коли діагноз ПАПЗ вже був встановлений. Оскільки стеатоз ПЗ може бути викликаний жировою інфільтрацією через ожиріння і метаболічний синдром, а також обструкцію проток пухлиною, що веде до загибелі ацинарних клітин із заміщенням жиром, переважаючий характер і динаміка зниження щільності ПЗ при КТ під час розвитку ПАПЗ залишаються неясними [18, 27].

Метою цього дослідження типу «випадок — контроль» було визначення, чи є стеатоз ПЗ, виявлений на КТ, ранньою ознакою у пацієнтів і переддіагностичним симптомом раку ПЗ. Ми прагнули з'ясувати інформативність стеатозу ПЗ як ранньої ознаки ПАПЗ: чи може він використовуватися для ідентифікації осіб з високим ризиком або як ознака високого ризику в осіб, які вже включені в скринінг ПАПЗ.

Методи

Дизайн дослідження

Одноцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження за типом «випадок — контроль» було проведене для оцінки стеатозу ПЗ під час переддіагностичних КТ-досліджень у пацієнтів, яким у кінцевому підсумку був встановлений діагноз ПАПЗ, порівняно з контрольною групою без діагнозу ПАПЗ.

Вибір випадків

Були ретроспективно переглянуті електронні медичні картки всіх пацієнтів з підтвердженою ПАПЗ, діагностованою в період з 2010 по 2016 р. у клініці Мейо у Флориді. У дослідження були включені пацієнти, яким проводилася КТ без підсилення за 1 місяць – 3 роки до встановлення діагнозу ПАПЗ. Ми припустили, що ранні візуалізаційні ознаки ПАПЗ буде видно за 3 роки до встановлення діагнозу ПАПЗ. Якщо у пацієнта була доступна більше ніж одна КТ у даний період часу, вибиралося дослідження КТ, найбільш близьке за часом до діагнозу ПАПЗ. Пацієнти виключалися, коли: (1) попередня КТ виявляла очевидне новоутворення ПЗ; (2) КТ була проведена протягом 4 тижнів після абдомінальної операції; (3) ПАПЗ була рецидивом або виникла в результаті малігнізації муцинозно-кістозного новоутворення; (4) пацієнти мали в анамнезі операцію на ПЗ або спленектомію.

Вибір контролю

До групи контролю відбиралися практично здорові особи в співвідношенні 4:1 щодо випадків. Контрольною групою вважалися пацієнти з КТ-візуалізацією без підсилення, у яких ПАПЗ не розвинулася протягом 3 років після візуалізації. Пацієнти групи контролю були порівнянні з випадками за статтю, віком і датою візуалізації (± 3 місяці) і були відібрані випадковим чином шляхом пошуку у внутрішній радіологічній базі даних Illuminate Insight™ [7]. Були переглянуті електронні медичні записи, щоб переконатися в не менше ніж 3 роках спостереження у контрольних пацієнтів після візуалізації, протягом яких у них не виявилася ПАПЗ. З контролю

виключали пацієнтів, якщо: (1) вони були втрачені для подальшого спостереження протягом 3 років після візуалізації; (2) КТ була проведена протягом 4 тижнів після абдомінальної операції; (3) пацієнти мали в анамнезі злоякісні новоутворення ПЗ або позапечінокових жовчних проток; (4) пацієнти мали в анамнезі операції на ПЗ або спленектомію.

Збір інформації

Клінічні зміни віку, статі, індексу маси тіла (ІМТ), ліпідного профілю сироватки крові, історії ЦД, зловживання алкоголем, куріння, захворювань ПЗ і сімейного анамнезу ПАПЗ були зібрані ретроспективно з електронних медичних карт. КТ-зображення були відібрані як для випадків, так і для контролю. За даними Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC, 8-ме видання), стадія раку ПЗ на момент встановлення діагнозу вказувалася для випадків захворювання.

Протоколи КТ й оцінка стеатозу ПЗ

Жирова тканина на КТ без підсилення характеризується від'ємним загасанням, що вимірюється в одиницях Хаунсфілда (HU) (тобто -150 і -30 HU). Один абдомінальний рентгенолог з 7-річним досвідом (С.W.B) оцінював усі КТ-дослідження, не маючи інформації про статус «випадок — контроль». Загасання на КТ було виміряно в неконтрастній фазі на спеціальній робочій станції з використанням системи архівації зображень і зв'язку Visage 7.1 (PACS) (рис. 1). Ослаблення селезінки було виміряно для оцінки ослаблення ПЗ, оскільки коефіцієнт ослаблення ПЗ до селезінки (P/S) і різниця ослаблення ПЗ мінус селезінка (P-S) значно корелюють з гістологічно підтвердженим стеатозом ПЗ [2, 8, 14]. У ПЗ ослаблення було виміряно в дев'яти кругових ділянках інтересу (ROI) площею 1 cm^2 у голівці ($n=3$), тілі ($n=3$) і хвості ($n=3$). Ослаблення селезінки також вимірювалося в кругових ділянках інтересу площею 1 cm^2 і усереднювалося за трьома вимірами. При вимірах уникали судинної мережі, видимих уражень, протоки ПЗ і периферичних країв. Середнє ослаблення як селезінки, так і ПЗ було розраховано

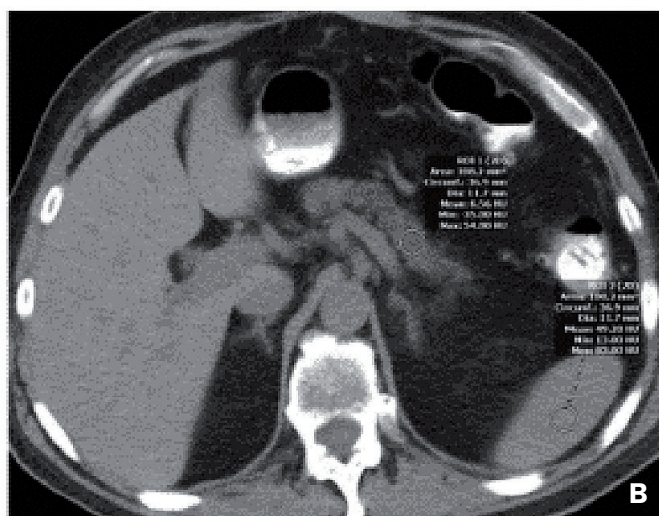
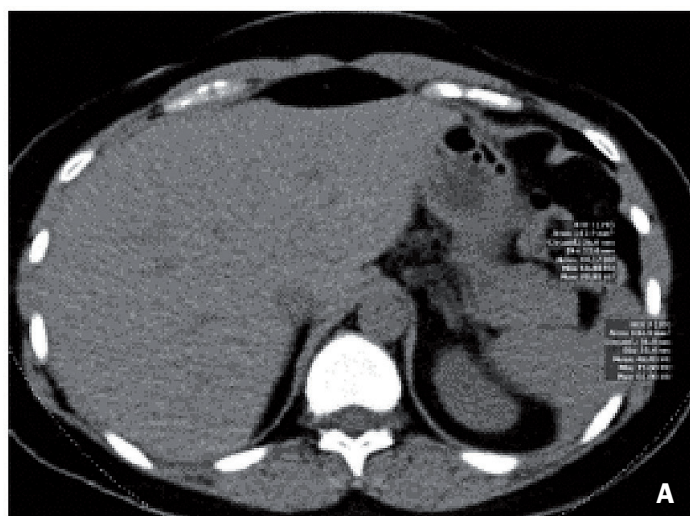


Рис. 1. Вимірювання ослаблення щільності ПЗ і селезінки на КТ-зображеннях без підсилення. Ділянка інтересів (ROI) розміром 1 см² уміщується в паренхіму ПЗ і селезінки. Рис. 1а показує трохи менше ослаблення в одиницях Хаунсфілда (HU) у хвості ПЗ порівняно із селезінкою. Рис. 1b показує більш низьке ослаблення в тілі ПЗ порівняно із селезінкою.

і використано для подальшого аналізу. Відношення ослаблення ПЗ до селезінки (P/S) і різниця між ослабленням ПЗ і селезінки (P-S) були розраховані і порівнювалися між випадками і контролем. Наявність і ступінь стеатозу ПЗ порівнювали між підгрупами пацієнтів, яким виконувалася КТ-візуалізація протягом <6 місяців і >6 місяців до встановлення діагнозу ПАПЗ. У деяких випадках порівнювали співвідношення P/S між ділянками зі злуженим ураженням ПЗ і без нього. Стеатоз ПЗ був визначений як співвідношення P/S<0,70 [2].

Статистичний аналіз

Програма Microsoft Excel використовувалася для контролю даних і JMP Pro (v14.1.0 SAS Institute Inc, Північна Кароліна, США) — для статистичного аналізу. Безперервні змінні були наведені у вигляді середнього значення (стандартне відхилення; СВ) або медіани (діапазон або міжквартильний діапазон; IQR) і порівнювалися на основі Т-критерію Стюдента або U-критерію Манна — Уїтні. Порівняння безперервних змінних у пов'язаних вибірках проводилося з використанням парного Т-критерію або знакового рангового критерію Вілкоксона. Категоріальні змінні були наведені у вигляді частот з відсотками і порівнювалися з використанням критерію χ^2 або точного критерію Фішера. Відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ) оцінювалося для стеатозу ПЗ у випадках порівняно з контролем. Двосторонні значення $p<0,05$ вважалися статистично значущими. Для багатовимірного аналізу розглядалися змінні, які були значною мірою пов'язані з ПАПЗ в одновимірному аналізі. Логістична регресія використовувалася для багатовимірного аналізу, і результати були надані у скорегованому ВШ (95% ДІ). Пацієнти, у яких були відсутні дані з однієї зі змінних, включених у логістичну регресію, були виключені з аналізу.

Етичні аспекти

Протокол дослідження був схвалений Наглядовою радою клініки Мейо у Флориді (18-002403). Інформована згода була відхилена через ретроспективний характер дослідження.

Отримані результати

Клінічні характеристики на момент візуалізації

У цілому було ідентифіковано 32 випадки ПАПЗ, які були зіставлені з 117 контрольними випадками. І в групі випадків, і в контрольній групі середній ІМТ знаходився в діапазоні надлишкової маси тіла (29,6 кг/м² і 29,2 кг/м² відповідно, $p=0,723$). Клінічні характеристики випадків і контролю наведені в таблиці 1. КТ-зображення були отримані в середньому за 7,6 місяця (діапазон 1,6–30,8 місяця) до встановлення діагнозу ПАПЗ. На момент встановлення діагнозу утворення ПЗ локалізувалися в голівці в 56,3% випадків ($n=18$), у тілі — в 21,9% ($n=7$) і у хвості — в 15,6% ($n=5$). У двох пацієнтів (6,2%) пухлини ПЗ виходили за межі однієї частини ПЗ. Згідно з 8-м виданням AJCC, випадки були діагностовані відповідно на стадії ІА (6,2%), стадії ІІА (21,9%), стадії ІІВ (37,5%), стадії ІІІ (12,5%) і стадії ІV (21,9%). У контрольній групі середній період спостереження без ПАПЗ становив 5,8 року (діапазон 3,3–12,2 року).

Таблиця 1. Вихідні характеристики обстежених на момент КТ

Характеристика	Випадки (n=32)	Контроль (n=117)	Значення p
Чоловіки (%)	22 (68,8)	83 (70,9)	0,8098 ^c
Вік, роки (СВ)	68,1 (11,6)	68,6 (10,3)	0,8387 ^b
ІМТ (кг/м ²) (СВ)	29,6 (4,9)	29,2 (5,5)	0,7234 ^b
ЦД (%)	18 (56,3)	37 (31,9)	0,0116 ^c
Наявність в анамнезі			
Куріння (%)	20 (62,5)	64 (54,2)	0,4036 ^c
Зловживання алкоголем (%)	3 (9,4)	9 (7,8)	0,7226 ^a
Хронічний панкреатит (%)	2 (6,7)	1 (0,9)	0,1060 ^a
Кістозне ураження ПЗ (%)	4 (13,3)	6 (5,1)	0,3891 ^a
Будь-який тип раку (%)	11 (34,3)	47 (40,2)	0,5513 ^c
Сімейний анамнез раку ПЗ (%)	4 (12,9)	7 (6,0)	0,2430 ^a
Сироваткові ліпіди на момент візуалізації	Випадки (n=14)	Контроль (n=38)	Значення p
Загальний холестерин (мг/дл), медіана (IQR)	151,5 (126,3–289,5)	162,0 (126,3–189,5)	0,5705 ^d
Ліпопротеїди низької щільності (мг/дл), медіана (IQR)	97 (63,3–133,3)	75,8 (61–107,0)	0,2582 ^d
Ліпопротеїди високої щільності (мг/дл), медіана (IQR)	39 (36,0–49)	49 (40,8–60,3)	0,0245 ^d
Тригліцериди (мг/дл), медіана (IQR)	144 (115,5–184)	127 (89,3–154,0)	0,15 ^d

^aТочний критерій Фішера

^bКритерій Стюдента

^cКритерій χ^2

^dКритерій Манна — Уїтні — Уїлкоксона

Сімейний анамнез раку ПЗ визначається як один або кілька родичів першого ступеня спорідненості з раком ПЗ

Стеатоз ПЗ на КТ як рання ознака ПАПЗ

Стеатоз ПЗ на КТ був виявлений в 71,9% і 45,3% випадків переддіагностичної ПАПЗ і контрольної групи відповідно ($p=0,0094$). Стеатоз ПЗ був пов'язаний з ПАПЗ у переддіагностичній фазі (ВШ 3,09, 95% ДІ 1,3–7,2). Значні відмінності між випадками і контрольною групою були виявлені для

всіх показників стеатозу ПЗ, і результати показані в таблиці 2. Відмінності були найбільш чітко продемонстровані в підгрупі випадків, у яких проводилася КТ-візуалізація менше ніж за 6 місяців до встановлення діагнозу ПАПЗ. ІМТ пацієнтів цієї підгрупи становив $30,1 \text{ кг/м}^2$ (4,8), а контрольної — $28,9 \text{ кг/м}^2$ (5,0) ($p=0,48$). У підгрупі, що пройшла попередню візуалізацію за >6 місяців до встановлення діагнозу, ІМТ становив $29,3 \text{ кг/м}^2$ (5,2) для випадків і $29,5 \text{ кг/м}^2$ (5,9) для контролю ($p=0,91$).

Результати багатофакторного аналізу наведені в таблиці 3. Стеатоз ПЗ був незалежно пов'язаний з ПАПЗ (скориговане ВШ 2,7, 95% ДІ 1,06–6,85). В однофакторному аналізі тільки показники ЦД і стеатозу ПЗ були вірогідно пов'язані з можливим діагнозом ПАПЗ. Щоб уникнути ризику надмірного зіставлення, у логістичну регресію включалося не більше трьох змінних-предикторів [17]. ІМТ був обраний як третій предиктор, беручи до уваги його сильну кореляцію зі стеатозом ПЗ. Багатофакторний аналіз включав 29 випадків і 105 контролів, оскільки в деяких випадках інформація про ІМТ і статус ЦД була відсутня.

Ослаблення злоякісної й доброякісної частини ПЗ

Відношення Р/С було трохи вищим у тій частині ПЗ, де пізніше було діагностовано злоякісне ураження, порівняно зі «здоровими» частинами ПЗ, але ці результати були мінімальними і незначними (табл. 4).

Обговорення

Це дослідження демонструє, що стеатоз ПЗ на КТ незалежно пов'язаний з ПАПЗ, коли захворювання все ще знаходиться в переддіагностичній фазі (скориговане ВШ 2,7, 95% ДІ 1,06–6,85). Отже, стеатоз ПЗ може бути раннім візуалізаційним біомаркером ПАПЗ до безпосередньої появи пухлини.

Зв'язок був найбільш чітко продемонстрований у підгрупі випадків, у яких візуалізація проводилася менше ніж за 6 місяців після встановлення діагнозу, і хоча така ж тенденція спостерігалася в групі, у якій візуалізація проводилася більше ніж за 6 місяців до встановлення діагнозу, але вона не була значущою. Ця невірогідність частково може бути пояснена невеликим розміром вибірки і відносно значною поширеністю стеатозу ПЗ у контрольних пацієнтів цієї підгрупи (50,0%). В інших дослідженнях, які вивчали стеатоз ПЗ на КТ при різних доброякісних захворюваннях, стеатоз ПЗ був виявлений у 30–51% пацієнтів, що є зіставним із результатами в нашій контрольній групі і значно нижче, ніж у нашій переддіагностичній популяції ПАПЗ [9]. У цьому дослідженні ІМТ в обох випадках і в контрольній групі був майже в діапазоні ожиріння і, можливо, сприяв значній поширеності стеатозу ПЗ. ІМТ в обох випадках і в контрольній групі в цьому дослідженні був аналогічний середньому ІМТ у США [28].

Як зазначалося раніше, як ПАПЗ, так і стеатоз ПЗ позитивно пов'язані зі старінням, ожирінням і ЦД [4, 10, 15, 21, 22, 25]. Знання про точну роль стеатозу в розвитку ПАПЗ відсутні. Передбачається, що стеатоз ПЗ є наслідком ПАПЗ — загибелі ацинарних клітин і заміщення жировою тканиною через

обструкцію протоковою пухлиною — або відіграє незалежну роль в онкогенезі ПАПЗ. Маючи це на увазі, V. Rebours et al. досліджували 110 зразків ПЗ, резецованої з приводу невеликих доброякісних нейроендокринних пухлин [19]. PanIN була виявлена більше ніж у половині зразків (65%), що було тісно пов'язано з жировою інфільтрацією ПЗ, особливо інтралобулярною, і не залежало від віку або наявності ЦД (ВШ 17,9, 95% ДІ 4,9–88,1). Було виявлено, що ожиріння, об'єм підшкірного і вісцерального жиру значно корелювали з наявністю стеатозу ПЗ і PanIN. Жирова інфільтрація ПЗ була виявлена не тільки навколо PanIN, але і у всьому зразку ПЗ, що дозволяє припустити, що стеатоз ПЗ передував виникненню PanIN. Крім того, стеатоз ПЗ може не тільки виступати як фактор ризику розвитку ПАПЗ, але також збільшує поширення пухлини лімфатичним шляхом і летальність від ПАПЗ [12, 13].

У раніше проведеному гістологічному дослідженні «випадок — контроль» була продемонстрована підвищена інфільтрація адипоцитами в зразках ПЗ у пацієнтів з ПАПЗ порівняно з контролем, незалежно від таких факторів, як ЦД і ожиріння [5]. Дослідження не могло пояснити, чи була викликана жирова інфільтрація обструкцією протоки ПЗ або накопиченням жиру, викликаним ожирінням і метаболічним синдромом. Результати нашого дослідження показують, що стеатоз ПЗ на КТ вже наявний від декількох місяців до декількох років до встановлення діагнозу, що дозволяє припустити, що стеатоз ПЗ при ПАПЗ виникає раніше або до початку злоякісного новоутворення, підтверджуючи раніше обговорювані результати V. Rebours et al. Це ж дослідження показало, що площа і вираженість жирової інфільтрації були пов'язані з локалізацією ракового ураження — зв'язок, який ми не змогли підтвердити в нашій невеликій вибірці (табл. 4) [5]. Попередні дослідження показали, що співвідношення Р/С і різниця ослаблення Р–S тісно пов'язані з патологічною жировою інфільтрацією, виявленою в ПЗ [2, 8, 14]. Y. Fukuda et al. розраховували порогове значення для $R/S < 0,70$ з високою надійністю прогнозу стеатозу ПЗ, тому це значення використовувалося в цьому дослідженні [2]. У їх дослідженні при використанні цього порогового значення була виявлена чутливість і специфічність 79% для патологічного стеатозу ПЗ, але для підтвердження цих результатів необхідні додаткові дослідження. Вони також продемонстрували, що Р/С було низьким незалежно від стадії ПАПЗ, що вказує на те, що стеатоз вже наявний на ранніх стадіях діагностики ПАПЗ. Тільки в одному дослідженні раніше повідомлялося про кореляції між ПАПЗ і стеатозом ПЗ на КТ на момент встановлення діагнозу ПАПЗ [2]. Порівняння ВШ для стеатозу ПЗ було виявлено у пацієнтів з ПАПЗ до операції порівняно з контрольною групою (ВШ 3,4, 95% ДІ 1,8–6,7). Проте наше дослідження припускає, що стеатоз ПЗ на КТ виявляється у більшості пацієнтів вже за 3 роки до встановлення діагнозу ПАПЗ і що поширеність значно вища, ніж у контрольній групі, порівнянній за віком і статтю.

Таблиця 2. Показники стеатозу ПЗ при КТ у випадках порівняно з контролем

Показники	Випадки (n=32)	Контроль (117)	ВШ (95% ДІ)	Значення p
P/S <0,70	23 (71,9%)	53 (45,3%)	3,09 (1,32–7,24)	0,0094 ^a
≤6 місяців до діагностики	11 (78,6%)	18 (38,3%)	5,91 (1,45–24,9)	0,0081 ^a
>6 місяців до діагностики	12 (66,7%)	35 (50,0%)	2,00 (0,67–5,93)	0,2061 ^a
P/S, медіана (IQR)	0,61 (0,34)	0,73 (0,50)	—	0,0628 ^b
≤6 місяців до діагностики	0,55 (0,29)	0,76 (0,48)	—	0,0388 ^b
>6 місяців до діагностики	0,65 (0,40)	0,69 (0,55)	—	0,4786 ^b
P–S, медіана (IQR)	–19,1 (13,2)	–12,3 (22,4)	—	0,0307 ^b
≤6 місяців до діагностики	–21,2 (9,4)	–11,0 (19,9)	—	0,0372 ^b
>6 місяців до діагностики	–12,9 (25,1)	–15,9 (19,5)	—	0,2530 ^b

^aКритерій χ^2 ;^bКритерій Манна – Уїтні – Уїлкоксона.

Стеатоз ПЗ на КТ визначається як відношення ПЗ до селезінки менше ніж 0,70.

Таблиця 3. Предиктори ПАПЗ в однофакторному і багатофакторному аналізі

Предиктори	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	ВШ	95% ДІ	Значення p	Скориговане ВШ	95% ДІ	Значення p
ЦД	3,19	1,36–7,44	0,0060	3,29	1,30–8,33	0,0119
Стеатоз ПЗ	2,74	1,14–6,58	0,0210	2,70	1,06–6,85	0,0369
ІМТ >25 кг/м ²	1,06	0,35–3,14	0,9152	0,48	0,14–1,68	0,2519

Стеатоз ПЗ визначається як відношення ПЗ до селезінки менше ніж 0,70.

Таблиця 4. P/S співвідношення у раковій частині порівняно з доброякісною частиною ПЗ

Локалізація новоутворення ПЗ при встановленні діагнозу	P/S у раковій частині Медіана (IQR)	P/S у нераковій частині Медіана (IQR)	Медіана (IQR) різниці P/S співвідношення у раковій частині порівняно з доброякісною частиною	Значення p
Головка (n=18)	0,63 (0,37)	0,63 (0,43)	0,04 (0,39)	0,52 ¹
Тіло (n=7)	0,69 (0,35)	0,68 (0,35)	0,10 (0,13)	0,27 ¹
Хвіст (n=5)	0,52 (0,70)	0,24 (0,88)	0,08 (0,43)	0,63 ¹

¹Знаковий ранговий критерій Уїлкоксона.

Наше дослідження було обмежене з кількох причин. Ми провели одноцентрове ретроспективне дослідження за типом «випадок — контроль» з обмеженим розміром вибірки і участю одного рентгенолога, який оцінював усі КТ-зображення. У майбутніх дослідженнях слід зосередити увагу на проспективній оцінці і подальшому спостереженні за пацієнтами зі стеатозом ПЗ, щоб підтвердити наші результати і об'єктивізувати перебіг стеатозу ПЗ у процесі прогресування до ПАПЗ. Ще одним потенційним обмеженням нашого дослідження був високий ІМТ серед пацієнтів і в контрольній групі, що може зробити результати менш поширюваними на популяцію з нормальним ІМТ. Крім того, стеатоз ПЗ був

кількісно оцінений з використанням КТ-ослаблення, і патологічна кореляція жирової інфільтрації була неможлива, беручи до уваги ретроспективний дизайн дослідження. До того ж, вимірювання стеатозу ПЗ за допомогою КТ не робить різниці між інтралобулярною й екстралобулярною жировою інфільтрацією і не є біопсією (золотим стандартом). Чутливість і специфічність не є 100% при використанні цього методу, тому результати потрібно інтерпретувати з обережністю. Однак вимірювання об'єму жиру ПЗ *in vivo* утруднене, оскільки біопсія пов'язана з ризиком ускладнень, а точкова біопсія навряд чи буде репрезентативною для оцінки загального вмісту жиру в ПЗ. Інші методи візуалізації,

такі як магнітно-резонансна спектроскопія або ітеративна декомпозиція з ехо-асиметрією і оцінкою найменших квадратів (IDEAL) МРТ, можуть бути кращі, ніж КТ, для оцінки жиру ПЗ без впливу радіації, але ці методи можуть бути недоступні для широкого кола осіб [6, 11].

На закінчення, стеатоз ПЗ, виміряний на КТ, незалежно пов'язаний з ПАПЗ за період до трьох років до встановлення клінічного діагнозу у пацієнтів з надмірною масою тіла. Виявлення особливостей візуалізації при переддіагностичній ПАПЗ має

першорядне значення для підвищення раннього виявлення і виживання. Оскільки скринінг на ПАПЗ рекомендується тільки для осіб з високим ризиком, ця нова функція візуалізації потенційно може бути використана для стратифікації ризику ПАПЗ в осіб, які вже проходять скринінг на ПАПЗ, після підтвердження цих результатів у додаткових дослідженнях.

Переклад канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редагування проф. Н. Б. Губерґріц

Література:

1. Amin M. B., Edge S. B., Greene F. L., et al. editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Switzerland: Springer, 2017.
2. Fukuda Y., Yamada D., Eguchi H., Hata T., Iwagami Y., Noda T., et al. CT Density in the Pancreas is a Promising Imaging Predictor for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2017. Vol. 24. P. 2762–2769.
3. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 4. P. 934–947.
4. Gumbs A. A., Bessler M., Milone L., Schrope B., Chabot J. Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2008. Vol. 4. P. 186–193.
5. Hori M., Takahashi M., Hiraoka N., Yamaji T., Mutoh M., Ishigamori R., et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical and translational gastroenterology*. 2014. Vol. 5. P. e53.
6. Hu H. H., Kim H. W., Nayak K. S., Goran M. I. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18. P. 841–847.
7. Illuminate S. Illuminate Insight™. Overland Park, Kansas. 2020. URL: <https://goilluminate.com/solution/insight/>.
8. Kim S. Y., Kim H., Cho J. Y., Lim S., Cha K., Lee K. H., et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology*. 2014. Vol. 271. P. 104–112.
9. Koc U., Taydas O. Investigation of the relationship between fatty pancreas and cholecystectomy using noncontrast computed tomography. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2019. Vol. 50. P. 220–226.
10. Larsson S. C., Orsini N., Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer*. 2007. Vol. 120. P. 1993–1998.
11. Lee J. S., Kim S. H., Jun D. W., Han J. H., Jang E. C., Park J. Y., et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 15. P. 1869–1875.
12. Mathur A., Hernandez J., Shaheen F., Shroff M., Dahal S., Morton C., et al. Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2011. Vol. 13. P. 404–410.
13. Mathur A., Zyromski N. J., Pitt H. A., Al-Azzawi H., Walker J. J., Saxena R., et al. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J. Am. Coll. Surg*. 2009. Vol. 208. P. 989–994.
14. Navina S., Acharya C., DeLany J. P., Orlichenko L. S., Baty C. J., Shiva S. S., et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci. Transl. Med*. 2011. Vol. 3. P. 107–110.
15. Olsen T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A*. 1978. Vol. 86a. P. 367–373.
16. Pang Y., Holmes M. V., Chen Z., Kartsonaki C. A review of lifestyle, metabolic risk factors, and blood-based biomarkers for early diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 34. P. 330–345.
17. Peduzzi P., Concato J., Kemper E., Holford T. R., Feinstein A. R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol*. 1996. Vol. 49. P. 1373–1379.
18. Pinnick K. E., Collins S. C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B. A. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)*. 2008. Vol. 16. P. 522–530.
19. Rebours V., Gaujoux S., d'Assignies G., Sauvanet A., Ruzsniowski P., Levy P., et al. Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN). *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21. P. 3522–3528.
20. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020. Vol. 70. P. 7–30.
21. Smits M. M., van Geenen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2011. Vol. 8. P. 169–177.
22. Stamm B. H. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in

- patients without known pancreatic disease. *Hum. Pathol.* 1984. Vol. 15. P. 677–683.
23. Tomita Y., Azuma K., Nonaka Y., Kamada Y., Tomoe-da M., Kishida M., et al. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2014. Vol. 43. P. 1032–1041.
 24. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for pancreatic cancer: recommendation statement. *Am. Fam. Physician.* 2019. Vol. 100.
 25. van Geenen E. J., Smits M. M., Schreuder T. C., van der Peet D. L., Bloemena E., Mulder C. J. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic

- fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 1185–1190.
26. Wang H., Maitra A., Wang H. Obesity, intrapancreatic fatty infiltration, and pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research.* 2015. Vol. 21. P. 3369–3371.
 27. Watanabe S., Abe K., Anbo Y., Katoh H. Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation: a qualitative and quantitative histological study. *Arch. Histol. Cytol.* 1995. Vol. 58. P. 365–374.
 28. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory. 2017. URL: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adults/en/.

УДК 616.37-006.6-073.756.8-02 : 616.37-003.826] : 616-056.52-07
doi: 10.33149/vkp.2021.03.05

UA **Стеатоз підшлункової залози на комп'ютерній томограмі — рання прогностична ознака раку підшлункової залози: попереднє дослідження пацієнтів із надмірною масою тіла**

S. A. Hoogenboom^{1,3}, C. W. Bolan², A. Chuprin², M. T. Raimondo¹, J. E. van Hooft⁴, M. B. Wallace¹, M. Raimondo¹

¹Відділення гастроентерології та гепатології, клініка Мейо, Джексонвілл, Флорида, США

²Відділення радіології, клініка Мейо, Джексонвілл, Флорида, США

³Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр Амстердамського університету, Центр гастроентерології, ендокринології та метаболізму, Нідерланди

⁴Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр Лейденського університету, Нідерланди

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 2. P. 428–433.

Ключові слова: стеатоз підшлункової залози, візуальний біомаркер, ожиріння, протокова аденокарцинома підшлункової залози, комп'ютерна томографія

Вступ. Поширеність протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПАПЗ) зростає, що обумовлено такими факторами, як старіння населення і зростаюча поширеність ожиріння та цукрового діабету. Для поліпшення виживаності при ПАПЗ життєво важлива рання діагностика. Останнім часом підвищився інтерес до стеатозу підшлункової залози (ПЗ) як фактору ризику розвитку ПАПЗ. Це дослідження було спрямоване на вивчення того, чи є стеатоз ПЗ, виявлений за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), ранньою ознакою візуалізації у пацієнтів з ПАПЗ.

Методи. Було проведено ретроспективне дослідження за типом «випадок-контроль». Пацієнтам з діагнозом ПАПЗ (2010–2016 рр.) була виконана неконтрастна КТ черевної порожнини за 1 місяць – 3 роки до встановлення діагнозу. Випадки були зіставлені у спів-

відношенні 1:4 з контролем на основі віку, статі та дати візуалізації. КТ-зображення без контрастування оцінювалися на предмет стеатозу ПЗ (відношення ПЗ до селезінки в одиницях Хаунсфілда <0,70) «засліпленим» методом, і результати порівнювалися між хворими та контрольною групою.

Результати. Усього в дослідження були включені 32 хворих і 117 контрольних випадків з таким самим індексом маси тіла (29,6 кг/м² і 29,2 кг/м² відповідно, $p=0,723$). Стеатоз ПЗ був наявний у 71,9% випадків у хворих в порівнянні з 45,3% у групі контролю (відношення шансів (ВШ) 3,09 (1,32–7,24), $p=0,009$). З поправкою на індекс маси тіла і цукровий діабет стеатоз ПЗ на КТ був значущим незалежним чинником ризику для ПАПЗ (скориговане ВШ 2,70 (1,14–6,58), $p=0,037$).

Висновок. Стеатоз ПЗ, виявлений на КТ, незалежно пов'язаний з ПАПЗ за три роки до встановлення клінічного діагнозу у пацієнтів з надмірною масою тіла. Якщо ці дані підтвердяться, дана нова функція візуалізації може бути використана для виявлення осіб з високим ризиком і для стратифікації ризику ПАПЗ у осіб, що вже проходять скринінг ПАПЗ.

УДК 616.37-006.6-073.756.8-02 : 616.37-003.826] : 616-056.52-07
doi: 10.33149/vkp.2021.03.05

RU **Стеатоз поджелудочной железы на компьютерной томограмме — ранний прогностический признак рака поджелудочной железы: предварительное исследование пациентов с избыточной массой тела**

S. A. Hoogenboom^{1,3}, C. W. Bolan², A. Chuprin², M. T. Raimondo¹, J. E. van Hooft⁴, M. B. Wallace¹, M. Raimondo¹

¹Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, клиника Мэйо, Джексонвилл, Флорида, США

²Отделение радиологии, клиника Мэйо, Джексонвилл, Флорида, США

³Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Амстердамского университета, Центр гастроэнтерологии, эндокринологии и метаболизма, Нидерланды

⁴Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Лейденского университета, Нидерланды

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 2. P. 428–433.

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, визуальный биомаркер, ожирение, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, компьютерная томография

Введение. Распространенность протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ) растет, что обусловлено такими факторами, как старение населения и растущая распространенность ожирения и сахарного диабета. Для улучшения выживаемости при ПАПЖ жизненно важна ранняя диагностика. В последнее время повысился интерес к стеатозу поджелудочной железы (ПЖ) как фактору риска развития ПАПЖ. Настоящее исследование было направлено на изучение того, является ли стеатоз ПЖ, выявленный при компьютерной томографии (КТ), ранним признаком визуализации у пациентов с ПАПЖ.

Методы. Было проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль». Пациентам с диагнозом ПАПЖ (2010–2016 гг.) была выполнена неконтрастная КТ брюшной полости за 1 месяц – 3 года до установления диагноза. Случаи были сопоставлены в соотношении 1:4 с контролем на основе возраста, пола и даты визуализации. КТ-изображения без контрастирования оценивались на предмет стеатоза ПЖ (отношение ПЖ к селезенке в единицах Хаунсфилда <0,70) «ослепленным» методом, и результаты сравнивались между больными и контрольной группой.

Результаты. Всего в исследование были включены 32 больных и 117 контрольных случаев с сопоставимым индексом массы тела (29,6 кг/м² и 29,2 кг/м² соответственно, $p=0,723$). Стеатоз ПЖ присутствовал в 71,9% случаев у больных по сравнению с 45,3% в группе контроля (отношение шансов (ОШ) 3,09 (1,32–7,24), $p=0,009$). С поправкой на индекс массы тела и сахарный диабет стеатоз ПЖ на КТ являлся значимым независимым фактором риска для ПАПЖ (скорректированное ОШ 2,70 (1,14–6,58), $p=0,037$).

Вывод. Стеатоз ПЖ, выявленный на КТ, независимо связан с ПАПЖ за три года до установления клинического диагноза у пациентов с избыточной массой тела. Если эти данные подтвердятся, данная новая функция визуализации может быть использована для выявления лиц с высоким риском и для стратификации риска ПАПЖ у лиц, уже проходящих скрининг ПАПЖ.

EN Pancreatic steatosis on computed tomography is an early imaging feature of pre-diagnostic pancreatic cancer: a preliminary study in overweight patients

S. A. Hoogenboom^{1,3}, C. W. Bolan², A. Chuprin², M. T. Raimondo¹, J. E. van Hooft⁴, M. B. Wallace¹, M. Raimondo¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

²Department of Radiology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

³Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Amsterdam UMC, Amsterdam, Netherlands

⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Pancreatology. 2021. Vol. 21, No 2. P. 428–433.

Key words: pancreatic steatosis, imaging biomarker, obesity, pancreatic ductal adenocarcinoma, computed tomography

Background. The prevalence of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is on the rise, driven by factors such as aging and an increasing prevalence of obesity and diabetes mellitus. To improve the poor survival rate of PDAC, early detection is vital. Recently, pancreatic steatosis has gained novel interest as a risk factor for PDAC. This study aimed to investigate if pancreatic steatosis on computed tomography (CT) is an early imaging feature in patients with pre-diagnostic PDAC.

Methods. A retrospective case-control study was performed. Patients diagnosed with PDAC (2010–2016) were reviewed for abdominal non-contrast CT-imaging 1 month – 3 years prior to their diagnosis. Cases were matched 1:4 with controls based on age, gender and imaging date. Unenhanced CT-images were evaluated for pancreatic steatosis (pancreas-to-spleen ratio in Hounsfield Units <0.70) by a blinded radiologist and results were compared between cases and controls.

Results. In total, 32 cases and 117 controls were included in the study with a comparable BMI (29.6 and 29.2 respectively, $p=0.723$). Pancreatic steatosis was present in 71.9% of cases compared to 45.3% of controls (odds ratio (OR) 3.09 (1.32–7.24), $p=0.009$). Adjusted for BMI and diabetes mellitus, pancreatic steatosis on CT remained a significant independent risk factor for PDAC (adjusted OR 2.70 (1.14–6.58), $p=0.037$).

Conclusion. Pancreatic steatosis measured on CT is independently associated with PDAC up to three years before the clinical diagnosis in overweight patients. If these data are confirmed, this novel imaging feature may be used to identify high-risk individuals and to stratify the risk of PDAC in individuals that already undergo PDAC screening.