

A krónikus hasnyálmirigy-gyulladás és a hasnyálmirigyrák rizikótényezői

Doktori értekezés

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Vezető: Prof. Dr. Pintér Erika

Transzlációs Medicina Alprogram

Vezető: Prof. Dr. Hegyi Péter



Dr. Hussein Tamás

Pécsi Tudományegyetem, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs

Témavezetők:

Prof. Dr. Hegyi Péter

Pécsi Tudományegyetem, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs
Semmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Központ, Budapest

Andrea Szentesi, PhD

Pécsi Tudományegyetem, Transzlációs Medicina Intézet

Pécs, 2025

Tartalomjegyzék

1. Vízió.....	4
2. Misszió.....	4
3. Konkrét célkitűzések	4
4. Háttér	5
4.1. Akut pancreatitis	5
4.1.1. Az AP-vel kapcsolatos szövődmények és társbetegségek	6
4.1.1.1. Peripancreaticus folyadékgyülemek	6
4.1.1.2. Diabetes mellitus (DM, cukorbetegség).....	6
4.2. Recurrens akut pancreatitis (RAP).....	7
4.3. Krónikus pancreatitis (CP).....	7
4.4. Hasnyálmirigy rák (PC)	8
5. Az alkoholfogyasztás és a dohányzás dózisfüggő és szinergikus hatásai a pancreas szövet károsodásra.	10
5.1. Célok	10
5.2. Háttér.....	10
5.3. Módszer.....	11
5.4. Eredmények	12
6. A hasnyálmirigy rák előfordulásának vizsgálata akut hasnyálmirigy-gyulladás előtt és után.....	15
6.1. Célok	15
6.2. Módszer.....	15
6.2.1. A tanulmány jellege, előzménye.....	15
6.2.2. Adatgyűjtés	15
6.2.3. Definíciók	16

6.2.4. Statisztikai analízis.....	16
6.3. Eredmények	17
6.3.1. Általános jellemzők	17
6.3.2. A PC szoros kapcsolatban áll az AP-vel.....	17
6.3.3. Az idiopariás etiológia összefüggésbe hozható a PC kialakulásával.....	18
6.3.4. A PC kialakulásával kapcsolatos kockázati tényezők.....	19
6.4. Erősségek és korlátok	23
6.5. A klinikumra gyakorolt hatás.....	23
6.6. A kutatásra gyakorolt hatás.....	23
7. Az eredmények tárgyalása és a következtetés	25
7.1. Diszkusszió	25
7.2. Következtetés	28
8. Referenciák	29
9. Publikációk	38
9.1. Tudományos mutatók.....	38
9.2. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk.....	38

1. Vízió

Célunk, hogy az akut hasnyálmirigy-gyulladás (akut pancreatitis; AP) után a visszatérő (recurrens) akut hasnyálmirigy-gyulladás (RAP), a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás (CP) és a hasnyálmirigy-rák (PC) előfordulásának gyakoriságát és súlyosságát csökkentsük azáltal, hogy azonosítjuk a kialakulásukhoz vezető alapvető mechanizmusokat, és hatékony betegmegelőzési és kezelési stratégiákat dolgozzunk ki.

2. Misszió

Kutatásunk célja annak meghatározása, hogy mely biológiai és klinikai tényezők járulnak hozzá az AP epizód után a RAP – korai CP – CP tengely kialakulásához, valamint a PC kialakulásának kockázatához, mint ezen tengelynek a folytatása. Célunk továbbá azoknak a tényezőknek a meghatározása, amelyek közvetlenül hozzájárulnak a hasnyálmirigyrák kialakulásához AP után.

Célunkat egy prospektív módon gyűjtött nemzetközi regiszter átfogó elemzésével és a legkorszerűbb technológiák alkalmazásával a jelenlegi szakirodalom áttekintésével fogjuk elérni. Végző célunk olyan bizonyítékon alapuló irányelvek kidolgozása, amelyek lehetővé teszik az AP-epizódot követően a megfelelő utánkövetést.

Ez hozzájárulhat a CP, sőt a hasnyálmirigyrák kialakulásának megelőzéséhez, javítva ezzel az érintett betegek túlélését és életminőségét.

3. Konkrét célkitűzések

(1) Megvizsgálni azokat a kockázati tényezőket, amelyek növelik a RAP és CP kialakulásának valószínűségét AP epizód után.

(2) Megvizsgálni az AP és a PC közötti kapcsolatot.

4. Háttér

4.1. Akut pancreatitis

Az AP diagnózisának felállítása az IAP/APA és a HPSG [1, 2] bizonyítékon alapuló irányelvei szerint történik, mely szerint a következő három kritérium közül legalább kettőnek teljesülnie kell: (1) hasi fájdalom, (2) a szérum amiláz vagy lipáz szintje legalább háromszorosa a normál felső határértéknek, és (3) képalkotó vizsgálatokon jellegzetes eltérések láthatók. Az AP súlyos betegség, amely világszerte sok embert érint, becsült előfordulási gyakorisága 23-49 eset 100 000 főre évente [3, 4].

A betegség lefolyása 70-75% -ában enyhe, de 25-30% -ában közepes vagy súlyos (MSAP) lehet. Egyes esetekben a halálozási arány elérheti az 50% -ot is. [1, 2]. A klinikai kockázati pontszámok, például a BISAP-pontszám, segíthetnek a kimenetel előrejelzésében. A kockázat kiszámításakor számos tényezőt vesznek figyelembe, többek között az életkort, a szisztémás gyulladásos válasz szindrómát (SIRS), a mentális állapot romlását, valamint a megemelkedett BUN (vérkarbamid-nitrogén) és szérum LDH (laktát-dehidrogenáz) szinteket [2].

Hangsúlyozni kell, hogy az AP-epizód gyógyulása és a beteg kórházból történő elbocsátása után az eset nem tekinthető lezártnak. Egy korábbi tanulmány kimutatta, hogy a kórházi emissziót követő 3 hónapban ugyanannyi beteg halt meg, mint a kórházi kezeléskor [5].

Az emissziót követő első 90 napban az összes haláleset 37,5%-a végstádiumú hasnyálmirigyrák miatt történt, 22,5%-a szívelégtelenség miatt és ugyanennyi beteg halt meg AP-vel összefüggő szepszis miatt. A végstádiumú rák volt a vezető halálok (43,2%) a kórházból való emissziót követő 3 és 12 hónapos időszakban is [5].

Látható, hogy a pancreatitis első epizódja után nagyon fontos a beteg követése, csökkentendő a második AP-epizód kockázata, és hogy a társbetegségek korán felismerésre kerüljenek és kezelve legyenek a túlélés esélyének növelése érdekében.

4.1.1. Az AP-vel kapcsolatos szövődmények és társbetegségek

4.1.1.1. Peripancreaticus folyadékgyülemek

A peripancreaticus (hasnyálmirigy körüli) folyadékgyülemek enzimekben gazdag folyadékgyülemek, amelyek a ductus pancreaticus megszakadása miatt alakulnak ki. Ez azt eredményezi, hogy a hasnyálmirigy nedvek a retroperitoneumba vagy a hasnyálmirigy körüli szövetekbe kerülnek.

4.1.1.1.1 Akut peripancreaticus folyadékgyülem

Olyan peripancreaticus folyadék, amely intersticiális ödémás hasnyálmirigy-gyulladással társul az első 4 héten belül, peripancreaticus nekrosis nélkül [6].

4.1.1.1.2. Pancreas pszeudociszta

A pancreas pszeudociszta egy lokalizált, amilázban és más hasnyálmirigy-enzimekben gazdag folyadék. Szöveti fibrosus fal veszi körül, amely nem epitéliummal bélelt [7]. A pszeudociszták a hasnyálmirigy csatornarendszeréhez kapcsolódnak. A hasnyálmirigy-csatornák megrepedése miatt keletkeznek, amely a megnövekedett nyomásnak köszönhető. A nyomásnövekedést a Wisrung vezeték szűkülete, meszesedés vagy AP okozta hasnyálmirigy-elhalás okozhatja [8, 9]. Az intersticiális ödémás AP kialakulásától számított 4 héttel jelentkezik, és nem jár nekrozissal [6].

4.1.1.1.3. Pancreas nekrosis

Akut nekrotikus folyadékgyülemre és fallal határolt nekrozisra osztható. Az akut nekrotikus folyadékgyülem változó mennyiségű folyadékot és a hasnyálmirigy és/vagy a hasnyálmirigy körüli szövetek nekrosisát tartalmazza, amely nekrotizáló hasnyálmirigy-gyulladással jár.

A falla határolt hasnyálmirigy-nekrosis egy érett, kapszulált hasnyálmirigy- és/vagy hasnyálmirigy-körüli szöveti elhalás, amely jól körülhatárolható gyulladásos falat képez, és általában a nekrotizáló AP kialakulásától számított 4 hét után jelentkezik [6].

4.1.1.2. Diabetes mellitus (DM, cukorbetegség)

A DM olyan anyagcsere-betegségek csoportja, amelyek közös jellemzője a magas vércukorszint, vagy hiperglikémia. A súlyos

hiperglikémia klasszikus tünetekkel jár, mint például polyuria, polydipsia, fáradtság és teljesítménycsökkenés, megmagyarázhatatlan fogyás, látászavarok és fertőzésre való hajlam, akár ketoacidózisig vagy kómával járó nem ketoacidotikus hiperoszmoláris hiperglikémiás szindrómáig (HHS) [10]. A cukorbetegséget éhgyomri glükózszt, spontán glükózszt, orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) vagy hemoglobin A1c (HbA1c) alapján diagnosztizálják. A hiperglikémia folyamatosan alakul ki, az éhgyomri és étkezés utáni glikémiás zavarok különböző időpontokban jelentkeznek [11, 12].

A DM és az AP közötti kapcsolat kétirányú. Számos tanulmány kimutatta, hogy a cukorbetegség kockázati tényező az AP kialakulásában [13, 14, 15]. A lehetséges mechanizmusok egyike, hogy a hiperglikémia által okozott oxidatív stressz stimulálja a gyulladásos mediátorok termelését [16]. A magas vércukorszint által okozott krónikus érrendszeri elégtelenség rontja a hasnyálmirigy mikrocirkulációját, hozzájárulva az ischaemiás AP kialakulásához [17, 18]. Másrészt, egy AP-epizód után az újonnan diagnosztizált cukorbetegségek aránya emelkedik, az újonnan diagnosztizált betegek aránya 11-23% között mozog [19, 20]. A DM kialakulásának okai között szerepel a hasnyálmirigy-elhalás okozta szigetsejt-vesztés, az inzulin tengely zavarai és a tartós gyulladás [21].

4.2. Recurrens akut pancreatitis (RAP)

A RAP diagnóza csak a második AP epizód után állítható fel, ezért retrospektív diagnózisnak tekinthető, amely az AP és a CP közötti átmeneti állapot [22, 23]. Csak becslések állnak rendelkezésre a RAP előfordulási gyakoriságáról, amely az első AP-epizód utáni kiújulási arányok és a RAP-ban szenvedő betegeknél további AP-epizódok előfordulásának valószínűsége alapján ~8-10/100000/év, a prevalencia pedig ~110-140/100000 lakos (~350 000-500000 eset) [24]. Egy 2024-es szisztematikus áttekintés és metaanalízis szerint a felnőttek körében az első AP után a RAP incidencia (IR) 5,26/100 személyév volt (95% CI: 3,99–6,94) [25].

4.3. Krónikus pancreatitis (CP)

A CP-t a hasnyálmirigy visszafordíthatatlan károsodása jellemzi, amely endokrin és exokrin diszfunkciót okoz, ami az életminőség romlásához és a várható élettartam csökkenéséhez vezet [26].

Globálisan a CP előfordulási gyakorisága 100000 személyévre körülbelül tíz esetre becsülhető [3]. A z AP miatt kórházba kerülő betegek 5–7%-ánál a CP jelen volt [27, 28]. Klinikai tünetei alapján három stádiumba sorolható. A korai stádium (A stádium) ismétlődő klinikai AP-vel jellemezhető. A következő stádium (B stádium) tartós fájdalommal és helyi szövődeményekkel jár, de az endokrin és exokrin funkciók magtartottak. A betegség végső stádiumában (C stádium) az endokrin és/vagy exokrin funkciók megszűnnek, és a tüneteket a hasnyálmirigy-fibrózisa dominálja [29].

4.4. Hasnyálmirigy rák (PC)

A hasnyálmirigyrák (PC) továbbra is az egyik leghalálosabb malignitás, amelynek rossz prognózisa nagyrészt a késői diagnózisnak köszönhető. A képalkotás és a kezelés terén elért fejlődés ellenére a PC korai felismerése még mindig megoldatlan, és a jelenlegi szűrőprogramok nem hatékonyak a korai stádiumban lévő, műtéttel eltávolítható daganatok azonosításában [30].

A 19-9-es szénhidrát-antigén (CA 19-9) nem használható szűrővizsgálatként, mert vannak akik nem termelik, így ebben a populációban nem segít a diagnosztikai és terápiában [31]. Általánosságban elmondható, hogy jelenleg nincs hatékony laboratóriumi szűrővizsgálat [32]. A legújabb tanulmányok szerint a betegek csupán 15–20%-a alkalmas műtéti reszekcióra a diagnóziskor [33], ezért elengedhetetlen a magas kockázatú papoulációk azonosítása akik számára előnyös a szűrés és korai beavatkozás.

A hasnyálmirigyrák kockázati tényezői nagyjából két fő csoportba sorolhatók: (1) nem módosítható tényezők és (2) módosítható tényezők [34]. Egyes tényezők, például a DM, azonban nehezebben osztályozhatók a rák kockázatával való komplex kapcsolatuk miatt [35]. A nem módosítható kockázati tényezők közül a genetikai hajlam jelentős szerepet játszik a hasnyálmirigyrák kockázatában. Például a BRCA1 és BRCA2 mutációk hordozói 3-5%-os életkori kockázattal rendelkeznek a PC kialakulására [36]. Más mutációk, például a STK11 (Peutz-Jeghers-szindrómával összefüggő) és a CDKN2A génekben előforduló mutációk szintén jelentősen növelik a kockázatot [37]. Az örökletes hasnyálmirigyrák-szindrómában, például Lynch-szindrómában szenvedő egyéneknél az élethosszig tartó kockázat 10–

20%-kal magasabb. Az életkor és a családi anamnézis szintén a nem módosítható kockázati tényezők közé tartozik. A PC kockázata az életkor előrehaladtával jelentősen nő, a legtöbb eset 60 év felett fordul elő [37], míg azoknál, akiknek elsőfokú rokonuknál hasnyálmirigyrákot diagnosztizáltak, a betegség kialakulásának kockázata 2-3-szor magasabb [38]. A dohányzás az egyik legismertebb módosítható kockázati tényező, amely a hasnyálmirigyrákos esetek mintegy 25%-áért felelős [39]. A dohányosok 2-3-szor nagyobb kockázatnak vannak kitéve, mint a nem dohányzók [40]. Az elhízás körülbelül 20-50%-kal növeli a PC kockázatát, és a kockázat a testtömeg-index (BMI) 30 felett magasabb [41]. A fizikai inaktivitás és a rossz étkezési szokások szintén hozzájárulnak a kockázat növekedéséhez [42]. A krónikus masszív alkoholfogyasztás összefüggésbe hozható a CP-vel, amely növelheti a hasnyálmirigyrák kockázatát [40]. A cukorbetegség egyedi kockázati tényező, mivel egyrészt a hasnyálmirigyrák következménye, másrészt potenciális oka is [43]. A régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegség 1,5-2-szeresére növeli a hasnyálmirigyrák kockázatát. Az újonnan kialakuló cukorbetegség azonban a diagnosztizálatlan hasnyálmirigyrák korai jele lehet, ami megnehezíti annak besorolását módosítható vagy nem módosítható kockázati tényezőként [44]. Fontos megjegyezni, hogy a hasnyálmirigyrákot átlagosan 1-3 éven belül diagnosztizálják az új cukorbetegség kialakulását követően [35]. Ez spekulációkhoz vezetett a két betegség közötti alapvető összefüggésről. A cukorbetegség valóban a diagnosztizálatlan hasnyálmirigyrák korai jelzője lehet [34]. A hasnyálmirigyrák szintén károsítja az exokrin funkciót, és a ductus pancreaticus tumoros elzáródása és emésztőenzimek intersticiális térbe történő kibocsátása révén AP-t okozhat [45].

Ismert, hogy a hasnyálmirigyrák az AP etiológiai tényezőjeként is szerepelhet [46]. Korábbi tanulmányok szintén kimutatták, hogy az AP után nő a PC kockázata [28, 47].

Kutatásunk célja annak azonosítása, hogy mely biológiai és klinikai tényezők járulnak hozzá az AP epizód után kialakuló RAP – korai CP – CP tengelyhez és a hasnyálmirigyrák kockázatához, mint ennek a tengelynek a folytatása. Célunk továbbá azoknak a tényezőknek az azonosítása, amelyek közvetlenül hozzájárulnak az AP után kialakuló hasnyálmirigyrákhoz.

5. Az alkoholfogyasztás és a dohányzás dózisfüggő és szinergikus hatásai a pancreas szövet károsodásra.

5.1. Célok

Tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk az alkoholfogyasztás és a dohányzás hatását a hasnyálmirigy szövetére, és megállapítsuk, hogy az alkoholfogyasztás és a dohányzás mennyisége összefügg-e a hasnyálmirigy szövet károsodásának mértékével. Azt is vizsgáltuk, hogy az alkoholfogyasztás és a dohányzás együttes hatása fokozza-e a hasnyálmirigy szövet károsodását, és ezáltal fokozza-e a RAP és CP kialakulását.

5.2. Háttér

A CP-t a hasnyálmirigy visszafordíthatatlan károsodása jellemzi, amely endokrin és exokrin diszfunkciót okoz, ami az életminőség romlásához és a várható élettartam csökkenéséhez vezet [26]. Adam és munkatársai nemrégiben érdekes tanulmányt publikáltak a CP diagnosztikai eszközéről, amely a betegek és a kontrollcsoport metabolomikai profilján alapul [48].

A CP kialakulásának gyakorisága összefügg az akut hasnyálmirigy-gyulladás epizódok számával, amint azt korábbi nemzetközi kohort tanulmányunkban is megfigyeltük [27, 48]. Ezért a CP korai diagnosztizálása és a megelőző beavatkozások egyre fontosabbá válnak. Fontos megelőzni a hasnyálmirigy szövetének visszafordíthatatlan károsodását.

Az alkohol a CP egyik fő etiológiai tényezője. A dohányzás, amely gyakran társul az alkoholfogyasztással, növeli az AP kiújulásának kockázatát és a CP kialakulásának valószínűségét.

A dohányzás volt a fő kockázati tényező a RAP kialakulásában egy 669 AP-s betegből álló utánkövetéses vizsgálatban, az alkoholfogyasztás és a dohányzás együttes jelenléte volt a fő tényező a CP kialakulásában [50].

Ezért a betegek oktatása és a dohányzásról való leszokást célzó programok nagyon fontosak az AP kialakulásának csökkentésében és a CP-be való progresszió megakadályozásában [51, 52].

Sajnos a dohányzásról való leszokás és az alkoholmentesség a legtöbb beteg számára elérhetetlennek tűnik, és sok esetben meg sem próbálják. Következésképpen kérdéses, hogy a fogyasztott mennyiség csökkentése megakadályozhatja-e a visszaesést és a gyulladás progresszióját.

A dohányzás és az alkoholfogyasztás egymás káros hatását fokozzák, amint azt az alapkutatási eredmények egyértelműen mutatják [53, 54]. Azonban nincs rendelkezésre álló nagy kohorsz, amelyből megállapítható lenne, hogy az alkoholfogyasztás és a dohányzás dóziszfüggő módon vagy egymást fokozva növeli-e a hasnyálmirigy szöveti károsodását.

5.3. Módszer

Elemzésünkhöz a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által létrehozott Akut Hasnyálmirigy-gyulladás Regiszter nemzetközi kohorszáat használtuk. 2441 esetet elemeztünk, az adatokat 13 országból és 30 egészségügyi központból gyűjtöttük.

A betegpopulációt a dohányzás és alkoholfogyasztás alapján csoportokba osztottuk (1. ábra).

DOHÁNYZÁS	N
Nem dohányos	1 691
Enyhe dohányos	358
Erős dohányos	358
Összes	2 407

ALKOHOL	N
Alkoholt nem fogyasztó	1 255
Enyhe alkoholfogyasztó	194
Erős alkohol fogyasztó	328
Összes	1 777

Enyhe dohányos = <20 cigaretta/nap
 Erős dohányos = ≥ 20 cigaretta/nap
 Enyhe alkohol fogyasztó = <200 g per hét
 Erős alkohol fogyasztó = ≥ 200 g per hét

1. ábra: Enyhe- és erős alkoholfogyasztó és dohányos csoportok és definícióik.

Az akut AP-s betegeket a dohányzás és az alkoholfogyasztás alapján a következő négy csoportba soroltuk: (1) nem dohányzó, nem alkoholfogyasztó (NS-ND) csoport, (2) nem dohányzó, alkoholfogyasztó (NS-D) csoport, (3) dohányzó, nem alkoholfogyasztó (S-ND) csoport és (4) dohányzó, alkoholfogyasztó (S-D) csoport.

5.4. Eredmények

5.4.1. Dózis függő alkoholfogyasztás és dohányzás

A dohányzás és az alkoholfogyasztás esetében egyaránt dózisfüggő összefüggést találtunk az amiláz- és lipáz szintek között. Az AP-s betegek körében a RAP és a CP előfordulási gyakoriságában is dózisfüggő összefüggést találtunk.

A helyi szövődmények magasabb előfordulási gyakorisága alkoholfogyasztással volt összefüggésben. Pearson χ^2 -próbát és Kruskal-Wallis rank sum tesztet alkalmaztunk.

5.4.2. Az alkoholfogyasztás és dohányzás szinergikus hatása

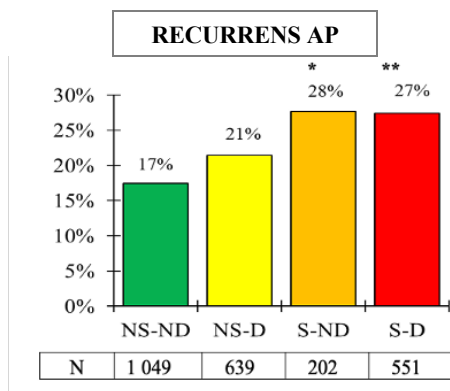
Megvizsgáltuk az alkoholfogyasztás és a dohányzás lehetséges szinergikus hatásait is. A módszereknél leírtak szerint a kohort populációt a dohányzás és az alkoholfogyasztás alapján 4 csoportra osztottuk. Az egyes csoportokon belül a nemek megoszlását, az életkor megoszlását és az AP súlyosságát is vizsgáltuk.

Ebben az esetben is Pearson χ^2 -próbát és Kruskal-Wallis rank sum tesztet alkalmaztunk

Az alkoholfogyasztás és a dohányzás egyaránt összefüggésbe hozható a férfi nemmel. Az első AP-epizód 15 évvel korábban jelentkezik, mint az alkoholt nem fogyasztók és a nem dohányzók esetében.

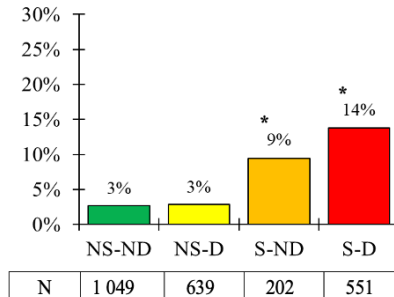
A felvételi és a hazabocsájtási paraméterek elemzése során azt találtuk, hogy a legalacsonyabb amiláz- és lipázszintek, valamint a legmagasabb mérsékelt AP-esetek a dohányzó-alkohol fogyasztók (S-D) csoportjában fordultak elő, ami arra utal, hogy ebben a csoportban volt a legmagasabb a hasnyálmirigy-szöveti károsodás és a helyi szövődmények aránya.

A dohányzó csoportokban magasabb volt a RAP előfordulási aránya. A dohányzó-alkoholt fogyasztó csoportban volt a legmagasabb a CP-ben szenvedő betegek aránya. Ez a dohányzás és alkoholfogyasztás szindromaszerű hatására, és a dohányzásnak a betegség progressziójában betöltött kiemelkedő szerepére utal (2a., 2b. ábra).



2a. ábra: A recurrens AP előfordulása. *P=0,003 vs NS ND. **p=0,04 vs NS-D. p<0,001 vs NS-ND. NS-D: nem dohányzó-alkoholfogyasztó; NS-ND: nem dohányzó-alkoholt nem fogyasztó; S-D: dohányzó-alkoholfogyasztó; S-ND: dohányzó-alkoholt nem fogyasztó. Recurrens AP: ismétlődő akut hasnyálmirigy-gyulladás.

KRÓNIKUS PANCREATITIS



2b. ábra: Krónikus hasnyálmirigy-gyulladás előfordulása. * $P < 0,001$ vs NS-ND, NS-D. NS-D: nem dohányzó-alkoholfogyasztó; NS-ND: nem dohányzó-alkoholt nem fogyasztó; S-D: dohányzó-alkoholfogyasztó; S-ND: dohányzó-alkoholt nem fogyasztó.

6. A hasnyálmirigy rák előfordulásának vizsgálata akut hasnyálmirigy-gyulladás előtt és után

6.1. Célok

A tanulmány célja az AP és a PC közötti kapcsolat feltárása, valamint azoknak a kockázati tényezőknek a vizsgálata, melyek az AP-ben szenvedő betegeket hajlamosabbá tehetik a PC kialakulására. Ez a multicentrikus kohort tanulmány az AP-epizód előtti és utáni PC-előfordulást vizsgálta, különös figyelmet fordítva az idiopátiás AP-re és a hasnyálmirigy-pszeudociszták szerepére, mint a PC kialakulásának potenciális korai markereire.

6.2. Módszer

6.2.1. A tanulmány jellege, előzménye

Ez a tanulmány az akut hasnyálmirigy-gyulladás regiszterben (APR) szereplő AP-betegekről előzetesen gyűjtött adatok utólagos elemzése, a kohort tanulmányokra vonatkozó STROBE irányelveket követve. Az APR-t a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) tartja fenn. A HPSG (<https://tm-centre.org/en/research/study-groups/hungarian-pancreatic-study-group>) 2011-ben jött létre a hasnyálmirigy-betegek ellátásának javítása érdekében. A regiszter etikai engedéllyel rendelkezik a Tudományos és Kutatásetikai Bizottságtól (22254-1/2012/EKU, 17787-8/2020/EÜIG), és minden beteg írásbeli beleegyezését adta a részvételhez. A tanulmány protokollja megfelel a Helsinki Nyilatkozat etikai irányelveinek.

6.2.2. Adatgyűjtés

Az adatokat képzett klinikai kutatási adminisztrátorok gyűjtötték, és a adatok minőségének biztosítása érdekében négy ellenőrzési ponttal rendelkező elektronikus klinikai adatkezelő rendszerrel történt.

Összesen 2356 jól karakterizált beteget került bevonásra 25 központból, akiket a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) követett nyomon 2012 és 2021 között. A teljes kohortot szűrtük PC-re, és az AP utáni 4,1 (Q1: 1,6 év, Q3: 6,8 év) éves medián követési idő alatt a PC jelenlétére vagy hiányára vonatkozó adatokkal

rendelkező összes esetet elemeztük. A papír alapú és elektronikus orvosi dokumentációt is áttekintettük.

6.2.3. Definíciók

Az IAP/APA és HPSG bizonyítékon alapuló irányelvei [1, 2] szerint az AP diagnózisát akkor állapítható meg, ha a következő három kritérium közül legalább kettő teljesül: (1) hasi fájdalom, (2) a szérum amiláz vagy lipáz szintje legalább háromszorosa a normál felső határértéknek, és (3) jellegzetes eltérések láthatók a képalkotó vizsgálatokon. A súlyosságot, valamint a helyi és szisztémás szövődményeket a módosított Atlanta-osztályozás [6] alapján határoztuk meg.

Kutatásunkban a PC hasnyálmirigy-ductalis adenokarcinómaként (PDAC) és/vagy Vater-ampulla adenokarcinómaként vagy hasnyálmirigy-funkcionáló és nem funkcionáló neuroendokrin tumorokként határoztuk meg. Meg kell jegyezni, hogy a legtöbb eset PDAC volt.

Az eseteket rákosnak tekintettük, ha (1) szövettani diagnózis állt fenn, (2) a képalkotó vizsgálatok, a klinikai tünetek és a tumor markerek megerősítették a rák jelenlétét, vagy (3) dokumentált kemoterápiás kezelés történt hasnyálmirigyrák miatt.

A PC-s betegekből (PC-csoport) és a PC-mentes betegekből (kontrollcsoport) csoportokat alakítottunk, majd a PC-csoportot „PC AP előtt” és „PC AP után” csoportokra osztottuk.

Az „AP előtti PC” alcsoportba azok a betegek kerültek, akiknél (1) az AP epizód előtt, (2) az index AP epizód kórházi kezelése alatt vagy (3) az AP után egy hónapon belül hasnyálmirigyrákot diagnosztizáltak. Az „AP utáni PC” csoportba azok a betegek kerültek, akiknél az AP után több mint 30 nappal PC-t diagnosztizáltak.

6.2.4. Statisztikai analízis

Az idiopátiás etiológia mint AP utáni hasnyálmirigyrák kockázati tényezőjének értékeléséhez kiszámítottuk a nyers esélyhányadost (odds ratio) és a korrigált esélyhányadost is a teljes kohorszban, kontrollálva az életkort, a nemet és az AP súlyosságát, mint lehetséges zavaró tényezőket.

A tanulmány eset-kontroll részében, az „AP utáni PC” és kontrollcsoportok között hasonló eloszlás megteremtésére az életkor, nem, etiológia és AP súlyossága tekintetében, nearest neighbor matching módszerét alkalmaztuk 1:3 elosztási arányban, ami 35 „AP utáni PC” betegből (esetből) és 105 kontrollból álló mintát eredményezett. A matching nagyon pontos volt, és a 4 párosított változó tekintetében szinte azonos eloszlást eredményezett. A PC és a kontrollcsoport összehasonlításához a vizsgált expozíciók tekintetében logisztikai regressziós modellt illesztettünk, amelyben a 4 illesztett változót kovariánsként használtuk, és a páros tagságot figyelembe vevő cluster-robust standard hibát alkalmaztunk. A logisztikai regressziós modellek eredményei alapján az odds ratio (OR) és annak 95%-os konfidencia intervallumát használtuk a vizsgált expozíciók és a hasnyálmirigyák közötti összefüggések értékeléséhez.

Az összes számításhoz az R program v4.2.0 verzióját, az illesztéshez és az illesztés utáni hatások becsléséhez pedig a MatchIt csomag v4.5.4 verzióját használtuk.

6.3. Eredmények

6.3.1. Általános jellemzők

A 2356 betegből álló teljes kohortban az átlagéletkor $55,03 \pm 17,53$ év volt, a férfi betegek aránya 55,09% volt. Az esetek 67,40%-a ($n=1588$) enyhe, 24,10%-a ($n=568$) közepesen súlyos, 8,48%-a ($n=200$) súlyos AP volt, ami általános AP-kohorra utal.

6.3.2. A PC szoros kapcsolatban áll az AP-vel.

A teljes kohortban 69 beteg (2,9%) szenvedett PC-ben. Közülük 34-et (1,4%) már korábban diagnosztizáltak, míg 35-öt (1,5%) az AP-epizód után (1. táblázat).

	n	%
Teljes AP kohort	2356	100,0%
Nem-PC	2287	97,1%
PC	69	2,9%
AP előtt	34	1,4%
AP után	35	1,5%

Table 1. A PC és a kontrollcsoport összefoglalása. A PC szoros összefüggésben áll az AP-vel. PC: hasnyálmirigyrák, AP: akut hasnyálmirigy-gyulladás.

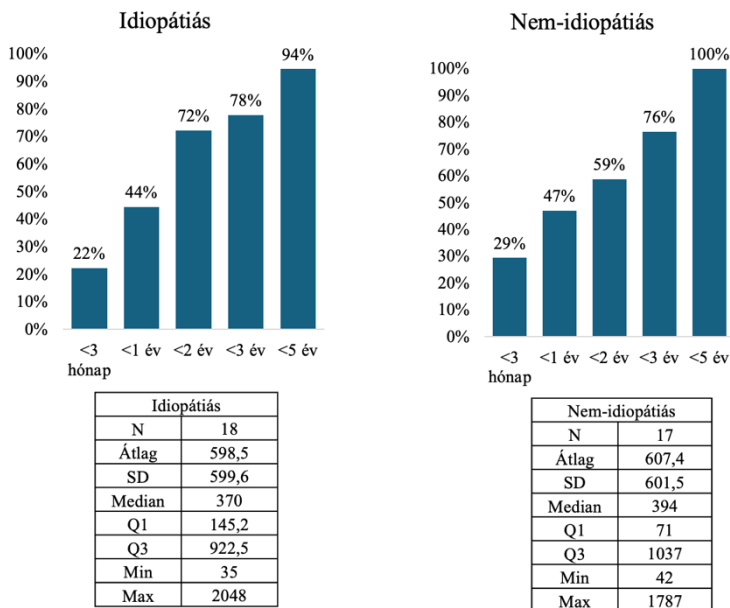
Az AP után PC diagnózist kapott betegek esetében a PC diagnózisig eltelt idő mediánja körülbelül egy év (375 nap) volt.

6.3.3. Az idioparhiás etiológia összefüggésbe hozható a PC kialakulásával

Az idiopátiás esetek aránya kétszer olyan magas volt az AP után PC-vel diagnosztizált betegeknél, mint a nem PC-s csoportban (51% vs. 25%, $p < 0,001$).

Idiopátiás esetekben a PC-t a betegek 3%-ánál diagnosztizálták az AP után, 4,1 éves medián utánkövetési idő alatt, míg nem idiopátiás esetekben csak 1,0%-nál diagnosztizálták (OR = 4,44, [CI: 2,24-8,77]). Ez az összefüggés akkor is szignifikáns maradt, miután az esetleges zavaró tényezőket (kor, nem és AP súlyossága) kiigazítottuk (OR = 4,46, [CI: 2,25-8,85]).

Az idiopátiás és nem idiopátiás esetekben nem volt különbség az AP után a PC diagnózisig eltelt medián kumulatív időben (370 nap vs. 394 nap) (3. ábra).



3. ábra: Kumulatív diagnózis ideje a „PC AP után” alcsoportban (idiopátiás – nem idiopátiás AP etiológia)

6.3.4. A PC kialakulásával kapcsolatos kockázati tényezők

6.3.4.1. Komorbiditások

Összehasonlítottuk továbbá a PC-csoportban és a kontrollcsoportban a már korábban fennálló és később kialakult RAP, CP és DM előfordulási gyakoriságát, párosított eset-kontroll elemzéssel. A már korábban fennálló és az újonnan kialakult RAP mindkét csoportban hasonló volt (20% vs. 14%, OR = 2,13 [CI: 0,74-6,13]) és 29% vs. 17%, OR = 1,86, [CI: 0,78-4,43]).

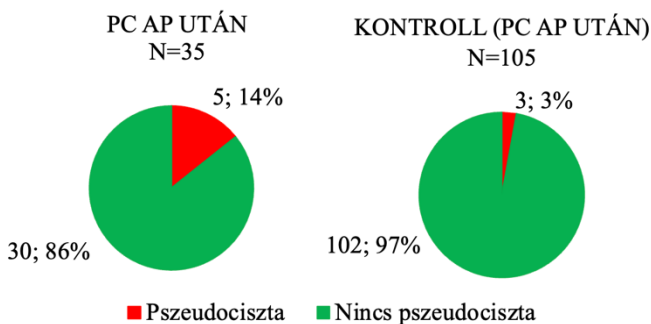
A már korábban fennálló CP esetén hasonló volt (6% vs. 8%, OR = 0,73, [CI: 0,16-3,45]), míg az újonnan kialakult CP gyakrabban fordult elő a rákos csoportban (16% vs. 6%, OR = 2,75 [CI: 1,03-7,32]).

A már korábban fennálló DM ritkábban fordult elő (14% vs. 32%, OR = 0,35, [CI: 0,13-1,00]), azonban az újonnan kialakuló DM nem mutatott szignifikáns különbséget (12% vs. 8%, OR = 1,56, [CI: 0,59-4,11]) a rákos csoportban.

6.3.4.2. AP szövődmények

Az AP szövődményeket mint lehetséges kockázati tényezőket vizsgálva azt találtuk, hogy a szervi elégtelenség ritkábban fordult elő a rákos csoportban (3% vs. 7%, OR = 0,36, [CI: 0,29-0,45]), míg a lokális szövődmények előfordulása hasonló volt (20% vs. 17%, OR = 1,23, [CI: 0,94-1,61]). Míg a hasnyálmirigy körüli folyadékgyülem kialakulása hasonló volt (11% vs. 14%, OR = 0,78, [CI: 0,33-1,85]), a nekrozis előfordulása ritkább volt a rákos csoportban (0% vs. 7%, OR = 3,41, [CI: 1,37-8,48]).

A legfontosabb, hogy a hasnyálmirigy-pszeudociszta kialakulásának aránya körülbelül ötször magasabb volt a rákos csoportban, mint a kontrollcsoportban (14% vs. 3%, OR = 5,66, [CI: 1,65-19,4]) (4. ábra). Az 5 eset közül 4-ben a pszeudociszta és a tumor ugyanazon a lokalizációban volt a hasnyálmirigyben.



4. ábra: Hasnyálmirigy-pszeudociszta a hasnyálmirigyrákos betegekben („PC AP után” alcsoport); PC: hasnyálmirigyrák, AP: akut hasnyálmirigy-gyulladás.

6.3.4.3. Body Mass Index

A felvételkori testtömeg-index (BMI) tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a „PC AP után” csoport és a „Kontroll” csoport között (56% vs. 71%, OR = 0,76, [CI: 0,37-1,57]).

Az AP társbetegségeinek és szövődményeinek, mint a hasnyálmirigyrák (PC) kockázati tényezőinek összefoglaló táblázata a 2. számú táblázatban található.

Kategória	PC AP után (n=35)	Kontrol (n=105)	OR [CI]
RAP AP előtt	20% (7)	11% (11)	2.13, [0,74-6.13]
RAP AP után	29% (10)	17% (18)	1.86, [0.77-4.43]
CP AP előtt	6% (2)	8% (8)	0.73, [0.15-3.45]
CP AP után	16% (5)	6% (6)	2.75, [1.03-7.32]
DM AP előtt	14% (5)	32% (34)	0.35, [0.12-1]
DM AP után	12% (4)	8% (8)	1.56, [0.59-4.11]
Szervi elégtelenség	3% (1)	7% (7)	0.35, [0.28-0.44]
Lokális szövődmény	20% (7)	17% (18)	1.23, [0.94-1.61]
Peripancreatikus folyadékgyülem	11% (4)	14%(15)	0.77, [0.32-1.85]
Nekrózis	0% (0)	7% (7)	3.41, [1.37-8.48]
Pszeudociszta	14% (5)	3% (3)	5.66, [1.65-19.4]
Túlsúly és obezitás	56% (18)	70% (61)	0.76, [0.36-1.57]

Table 2. táblázat: Az AP társbetegségeinek és szövődményeinek összefoglalása, mint a hasnyálmirigyrák (PC) kockázati tényezői. RAP: visszatérő akut hasnyálmirigy-gyulladás, CP: krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, DM: diabetes mellitus, OR: esélyhányados, CI: konfidencia-intervallum.

6.4. Erősségek és korlátok

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) jól karakterizált, többközpontú kohorszának felhasználása megbízható adathalmazt biztosított az elemzéshez. A tanulmány 2356 betegből álló, többközpontú kohorsz hosszú távú (akár 10 éves) követési adatait használta, ami lehetővé tette az AP utáni PC kialakulásának átfogó értékelését.

A tanulmánynak azonban vannak korlátai is. A tanulmány előre gyűjtött adatok utólagos elemzésére támaszkodik, ami szelekciós torzítást eredményezhet. Bár statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk az idiopátiás AP és a PC között, a PC-esetek mintanagysága és az olyan események száma, mint a szervi elégtelenség vagy a pszeudociszta, viszonylag kicsi volt. Az idiopátiás AP-betegek standardizált követési protokolljának hiánya befolyásolhatta a rák kimutatásának egységességét a kohortban. A PC kialakulásának meghatározása szintén kihívást jelent. Bár a PC már az AP epizód idején is jelen lehetett diagnózis nélkül, a PC-beteg csoportokat a diagnózis időpontja alapján határoztuk meg.

6.5. A klinikumra gyakorolt hatás

A tudományos információk betegek javára történő átadása rendkívül fontos [55, 56, 57]. Vizsgálatunk eredményei kiemeli az idiopátiás AP-ben szenvedő betegek gondos megfigyelésének és nyomon követésének fontosságát. Tekintettel a PC fokozott kockázatára, különösen az első két évben, ezeknél a betegeknél fokozottan fontolóra kell venni a szűrővizsgálatokat, beleértve az MRI és CT képalkotó eljárásokat. Idiopátiás AP esetén, ha pszeudociszta képződés is fennáll, előnyös lehet EUS-vezérelt finom tű aspiráció (FNA) biopsziás mintavétel és további vizsgálat céljából. A korai felismerés növelheti a reszekálhatóságot, és ezáltal a hasnyálmirigyrákos betegek túlélési esélyeit.

6.6. A kutatásra gyakorolt hatás

További kutatásokra van szükség az idiopátiás AP és a PC közötti összefüggés mechanizmusainak vizsgálatához. A korai stádiumú PC-t jelző specifikus biomarkerek vagy mechanikai/kémiai tényezők azonosítása forradalmasíthatja a szűrővizsgálati protokollokat, és

potenciálisan a diagnózis korai felállításához vezethet, javítva a kezelési lehetőségeket és a prognózist. A jövőbeli tanulmányoknak a képalkotó technikák finomítására is összpontosítaniuk kell a tumorok korai stádiumban történő kimutatására, még akkor is, ha a jelenlegi módszerekkel ez nem látható.

7. Az eredmények tárgyalása és a következtetés

7.1. Diszkusszió

Az AP a leggyakoribb kórházi kezelést igénylő gyomor-bélrendszeri gyulladásos betegség [58, 59], súlyos, szövődményes esetei halálos kimenetelűek lehetnek [58, 59, 60]. Számos kockázati tényező hozzájárul a kialakulásához, és az AP-epizód utáni gyógyulás nem tekinthető véglegesnek. Különböző kockázati tényezők, mint például az alkoholfogyasztás és a dohányzás, valamint a gyulladás utáni szövődmények, mind szerepet játszanak a RAP-CP-PC tengely kialakulásában. Munkánkban ezeknek a tényezőknek a szerepét vizsgáltuk.

Egy korábbi tanulmány megállapította, hogy az alkohol az AP második leggyakoribb etiológiai tényezője, prevalenciája a férfiaknál négyszer magasabb, mint a nőknél. [60], és a CP fő kiváltó oka [61]. Az alkohol hasnyálmirigyre gyakorolt káros hatásainak mechanizmusa nem teljesen ismert, de fontos szerepet játszik az alkohol metabolitjainak a hasnyálmirigy acinusos sejtjeire gyakorolt közvetlen toxikus hatása az oxidatív stressz fokozása révén [51, 62, 63]. Az alkoholfogyasztás önmagában nemcsak a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásához járul hozzá, hanem egyes tanulmányok szerint dózisfüggő karcinogén hatása is van. Napi 15-30-60 g alkohol fogyasztása 1,36-szeresére növeli a rák kialakulásának kockázatát [64, 65, 66, 67]. Az alkohol metabolitja, az acetaldehid és az etanol szintén okozhat differenciálódási rendellenességeket a őssejtekben, és gátolhatja a DNS-javító fehérjéket, elősegítve ezzel a gyulladásos elváltozásokat és a karcinogenezist [68, 69, 70].

AP esetén az emésztőenzimet kiválasztó acinusos sejtekben gyulladás miatt metaplázia alakulhat ki, amely a hasnyálmirigyrák előfutára. A gyulladásos molekulák parakrin és autokrin hatások révén is elősegíthetik a tumor növekedését. Ily módon a CP önmagában is okozhat hasnyálmirigyrákot [71]. Korábbi metaanalízisek kimutatták, hogy a CP növeli a PDAC kialakulásának kockázatát [72].

A dohányzás a CP független kockázati tényezője [73], és a dohányzással kapcsolatos rákkeltő anyagok (heterociklikus aminok és policiklusos aromás szénhidrogének) kumulatív expozíciója révén PC-hez vezethet. Következésképpen a proto-onkogének mutációi, a

tumor szuppresszor gének mutációi és a dohányzás okozta krónikus gyulladás mind hozzájárulnak a PC kialakulásához [68].

Tanulmányunk első részében a dohányzás és az alkohol hatását vizsgáltuk a hasnyálmirigyre. Klinikai környezetben végzett elemzésünkben megállapítottuk, hogy mind a dohányzás, mind az alkoholfogyasztás dózisfüggő módon károsítja a hasnyálmirigy szövetét. Ezt alátámasztotta a felvételkor megfigyelt fordított korreláció az alkohol/dohány fogyasztás és a szérumban amiláz- és lipázszintek között, ami arra utal, hogy a magasabb fogyasztás nagyobb hasnyálmirigy-károsodással jár.

Ezenkívül hozzájárul a RAP és a CP előfordulásának növekedéséhez. Az alkoholfogyasztás összefügg a helyi szövödmények magasabb gyakoriságával, ami arra utal, hogy súlyosbítja a hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságát és szövödményeit.

Elemzésünk kimutatta, hogy mindkét kockázati tényező gyakoribb volt a férfiak körében. Az első AP-epizód a dohányzó-alkoholfogyasztó (SD) csoportban 15 évvel korábban jelentkezett, mint a nem dohányzó-alkoholt nem fogyasztó (NS-ND) csoportban. Érdemes megjegyezni, hogy a dohányzó-alkoholfogyasztó csoport tagjai kiindulási enzimszintje (amiláz/lipáz) volt a legalacsonyabb, és a mérsékelt AP előfordulási aránya volt a legmagasabb, ami nagyobb hasnyálmirigy-elhalásra és szöveti károsodásra utal.

A dohányzás, különösen alkohollal kombinálva, magasabb AP- és CP-arányokkal járt, ami szinergikus és additív hatásra utal. Ez alátámasztja azt a koncepciót, hogy a dohányzás mind az AP kialakulásának, mind pedig progressziójának társult tényezője.

Az alkohol és a dohányzás egymástól függetlenül és szinergikusan rontják az AP klinikai lefolyását. A dohányzás domináns szerepet játszik a betegség krónikus formákba való átmeneténél. E két viselkedés kombinációja a betegség korábbi kialakulásához, súlyosabb tünetekhez és rosszabb kimenetelhez vezet.

Az AP nemcsak a hasnyálmirigy-rák oka lehet, hanem az AP a PC korai jele is lehet [28, 47]. A PC által kiváltott AP lehetséges mechanizmusa, hogy a PC elzárja a ductus pancreaticust, ami a hasnyálmirigy-nedv áramlásának akadályozását okozza. A tumor

növekedése helyi hasnyálmirigy-elhalást is okozhat [74]. Az AP akut fázisában a PC gyakran rejtve marad. Ennek oka, hogy a kis tumorok CT-vel nehezen észlelhetők. Kis PC jelenléte különösen valószínű olyan esetekben, amikor a remisszió alatt a CT enyhe vagy küszöbérték alatti Wirsung vezeték tágulatot (átmérő 2,5 mm) vagy közepes hasnyálmirigy-gyulladást mutat [75].

Tanulmányunk második részében magas prevalenciát azonosítottunk idiopátiás AP után. A legtöbb rákdiagnózis az AP-epizód után két éven belül történt. A korábban közölt vizsgálatokhoz [28, 47] képest tanulmányunk erőssége, hogy az AP etiológiája az AP-s betegek esetében rendelkezésre állt, és az AP utáni szövödmények is jól dokumentáltak voltak. Figyelemre méltó, hogy a kontrollcsoportban olyan AP-s betegek is szerepeltek, akiknél nem alakult ki hasnyálmirigyrák.

Eredményeink új betekintést nyújtanak az idiopátiás AP patogenezisébe és annak lehetséges összefüggésébe a PC-vel, értékes adatokkal gazdagítva a meglévő szakirodalmat. Az idiopátiás AP-ben szenvedő betegeknél kétszer olyan gyakran diagnosztizáltak PC-t, mint az AP okával ismert betegeknél (3,0% vs. 1,0%). Ez a tanulmány rávilágít az idiopátiás AP-re, mint a PC fontos klinikai markerére, és hangsúlyozza a célzott szűrővizsgálati protokollok szükségességét ebben a populációban.

Kutatásunk egyik különösen figyelemre méltó eredménye a PC-csoportban megfigyelt jelentős számú hasnyálmirigy-pszeudociszta, amely obstruktív jelenségek jelenlétére utalhat, különösen mivel az öt pszeudociszta közül négy tumorral társult. Ezek az obstrukciók a ductus pancreaticusban növekvő tumor miatt alakulhatnak ki, ami pszeudociszta kialakulásához, majd AP-hez vezet. Ez a forgatókönyv feltűnően hasonlít a kolorektális rák és az epeúti daganatok patofiziológiájához, ahol a tumor okozta elzáródás olyan tünetekhez vezet, mint az ileus vagy az obstruktív icterus.

A már meglévő DM, CP és PC közötti összefüggések nem meglepőek. Ezek a kockázati tényezők jól dokumentáltak a szakirodalomban [34, 35, 37], és tovább erősítik szerepüket a krónikus gyulladás, az anyagcsere-rendellenességek és a rák kialakulása közötti komplex kölcsönhatásban. Meg kell jegyezni, hogy eredményeinkben nem volt

szignifikáns különbség a BMI-értékek között a rákos és a kontrollcsoportban.

Eredményeink egyértelműen mutatják, hogy a PC prognosztikai és terápiás eljárásainak kidolgozásán túl további klinikai vizsgálatokra van szükség az alkohol- és dohányzásról való leszokást célzó programok és a betegek oktatása terén.

Szükség van továbbá olyan biomarkerek vagy mechanikai/kémiai tényezők azonosítására, amelyekkel a hasnyálmirigy-rák korai stádiumban felismerhető, valamint olyan képalkotó vizsgálatokra, amelyekkel a korai stádiumú rák felismerhető, ami forradalmasíthatja a szűrővizsgálati protokollokat, és potenciálisan a rák korai diagnózisához vezethet, javítva a kezelést és a prognózist. Hangsúlyozni kell az AP és a PC diagnózis közötti „lehetőség ablakát” (~1 év), mivel megfelelő monitorozással lehetővé válhat a rák korai felismerése.

Elengedhetetlen, hogy minden érintett fél számára tudatosítani a dohányzás abbahagyásának vagy a dohányzás és az alkoholfogyasztás csökkentésének fontosságát. Emellett fontos hangsúlyozni az AP-epizódot követő utánkövetés fontosságát a potenciálisan korai stádiumú rák felismerése érdekében.

7.2. Következtetés

Szignifikáns összefüggést találtunk a dohányzás és az alkoholfogyasztás, valamint a hasnyálmirigy-szövet károsodásának mértéke között. Kimutattuk, hogy a dohányzás és az alkoholfogyasztás egymás káros hatását fokozza.

Szignifikáns összefüggést találtunk az idiopátiás AP és a PC között is, különösen az AP-epizódot követő első két évben. A hasnyálmirigy-pszeudociszták magas előfordulása a PC-csoportban arra utal, hogy a tumor okozta korai elzáródás szerepet játszhat az AP kiváltásában.

8. Referenciák

1. Hritz I, Czakó L, Dubravcsik Z, Farkas G, Kelemen D, Lásztity N et al., Acute pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orvosi hetilap*. 2015;156(7):244-261.
2. IAP WG, Guidelines AAP. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):e1-e15
3. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45-55.
4. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(1):122-34.
5. Czapári D, Váradi A, Farkas N, Nyári G, Márta K, Váncsa S et al. Detailed Characteristics of Post-discharge Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2023 Sep;165(3):682-695. doi: 10.1053/j.gastro.2023.05.028. Epub 2023 May 27. PMID: 37247642.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-111.
7. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993 May;128(5):586-90. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420170122019. PMID: 8489394.
8. Sanfey H, Aguilar M, Jones RS. Pseudocysts of the pancreas, a review of 97 cases. *Am Surg*. 1994 Sep;60(9):661-8. PMID: 8060036.
9. Gumaste VV, Pitchumoni CS. Pancreatic pseudocyst. *Gastroenterologist*. 1996 Mar;4(1):33-43. PMID: 8689144.
10. Harreiter J and Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023) [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and

- prevention (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023 Jan;135(Suppl 1):7-17. German. doi: 10.1007/s00508-022-02122-y. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37101021; PMCID: PMC10133036.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45 (Suppl 1):S17–S38.
 12. Nauck M, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller AU, Freckmann G et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Diabetologe.* 2021;17(4):404–10.
 13. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009 May;32(5):834-8. doi: 10.2337/dc08-1755. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19208917; PMCID: PMC2671118.
 14. Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE et al. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Sep;12(9):766-71. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01231.x. PMID: 20649628.
 15. Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol.* 2011 Sep;106(9):1697-704. doi: 10.1038/ajg.2011.155. Epub 2011 May 17. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2011 Nov;106(11):2053. PMID: 21577242.
 16. King GL, Loeken MR. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem Cell Biol.* 2004 Oct;122(4):333-8. doi: 10.1007/s00418-004-0678-9. Epub 2004 Jul 15. PMID: 15257460.
 17. Prinz RA. Mechanisms of acute pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol.* 1991 Summer;9:31-8. doi: 10.1007/BF02925576. PMID: 1744444.
 18. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Ischemia/Reperfusion-Induced pancreatitis. *Dig Surg.* 2000;17(1):3-14. doi: 10.1159/000018793. PMID: 10720825.

19. Bharmal SH, Cho J, Alarcon Ramos GC, Ko J, Stuart CE, Modesto AE et al. Trajectories of glycaemia following acute pancreatitis: a prospective longitudinal cohort study with 24 months follow-up. *J Gastroenterol*. 2020 Aug;55(8):775-788. doi: 10.1007/s00535-020-01682-y. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32494905.
20. Das SL, Singh PP, Phillips AR, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014 May;63(5):818-31. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305062. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23929695.
21. Hart PA, Bradley D, Conwell DL, Dungan K, Krishna SG, Wyne K et al. Diabetes following acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;6(8):668-675. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00019-4. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34089654; PMCID: PMC8277724.
22. Testoni PA. Acute recurrent pancreatitis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16891–16901.
23. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE and Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1490-1500.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26299411.
24. Machicado JD and Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1683-1691. doi: 10.1007/s10620-017-4510-5. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28281168; PMCID: PMC5478431.
25. Gagyí EB, Teutsch B, Veres DS, Pálkás D, Vörhendi N, Ocskay K et al. Incidence of recurrent and chronic pancreatitis after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024 Jun 14;17:17562848241255303. doi: 10.1177/17562848241255303. PMID: 38883160; PMCID: PMC11179553.
26. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0. PMID: 32798493.
27. Hegyi PJ, Soós A, Tóth E, Ébert A, Venglovecz V, Márta K et.al. Evidence for diagnosis of early chronic pancreatitis after three episodes of acute pancreatitis: a cross-sectional multicentre

- international study with experimental animal model. *Sci Rep*. 2021 Jan 14;11(1):1367. doi: 10.1038/s41598-020-80532-6. PMID: 33446814; PMCID: PMC7809468.
28. Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U and Mortensen FV. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1729-1736.
29. Buchler MW, Martignoni ME, Friess H and Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9:93. doi: 10.1186/1471-230X-9-93 PMID: 20003450
30. Zogopoulos G, Haimi I, Sanoba SA, Everett JN, Wang Y, Katona BW et al., The Pancreatic Cancer Early Detection (PRECEDE) Study is a Global Effort to Drive Early Detection: Baseline Imaging Findings in High-Risk Individuals. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2024;22(3):158-166.
31. Jong B, Wirama Diyana M. Low Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) Levels in a Patient Highly Suspected of Having Caput Pancreas Tumor. *Cureus* 2022 April, 14(4): e24357.
32. Sivakumar N, Prabasheela B and Arivazhagan R. Clinical significance of tumor marker in pancreatic cancer. *AIP Conf. Proc*. 2271, 030026-1–030026-9
33. Overbeek KA, Goggins MG, Dbouk M, Levink IJM, Koopmann BDM, Chuidian M et al., Timeline of development of pancreatic cancer and implications for successful early detection in high-risk individuals. *Gastroenterology*, 2022;162(3):772-785. e4.
34. Midha S, Chawla S and Garg PK, Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer letters*, 2016;381(1):269-277.
35. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M et al., Pancreatic cancer–associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*, 2008;134(1):95-101.
36. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, Yu KH, Janjigian YY, Ludwig E et al., An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *The oncologist*, 2011;16(10):1397-1402.

37. Nodari Y, Gentiluomo M, Mohelnikova-Duchonova B, Kreivenaite E, Milanetto AC, Skieceviciene J et al., Genetic and non-genetic risk factors for early-onset pancreatic cancer. *Digestive and Liver Disease*, 2023;55(10):1417-1425.
38. Rodriguez NJ, Furniss CS, Yurgelun MB, Ukaegbu C, Constantinou PE, Fortes I et al., A randomized trial of two remote health care delivery models on the uptake of genetic testing and impact on patient-reported psychological outcomes in families with pancreatic cancer: The genetic education, risk assessment, and testing (GENERATE) study. *Gastroenterology*, 2024;166(5):872-885. e2.
39. Molina-Montes E, Van Hoogstraten L, Gomez-Rubio P, Löhr M, Sharp L, Molero X et al., Pancreatic cancer risk in relation to lifetime smoking patterns, tobacco type, and dose–response relationships. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2020;29(5):1009-1018.
40. Park SM, Kim KB, Han JH, Kim N, Kang TU, Swan H et al., Incidence and risk of pancreatic cancer in patients with acute or chronic pancreatitis: a population-based cohort study. *Scientific Reports*, 2023;13(1):18930.
41. Xu M, Jung X, Hines OJ, Eibl G and Chen Y. Obesity and pancreatic cancer: overview of epidemiology and potential prevention by weight loss. *Pancreas*, 2018;47(2):158-162.
42. Pratapwar M, Stenzel AE, Joseph JM, Fountzilas C, Etter JL, Mongiovi JM et al., Physical inactivity and pancreatic cancer mortality. *Journal of gastrointestinal cancer*, 2020;51(3):1088-1093.
43. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, Feng Z, Hoos W, Petersen GM et al., Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes. *Gastroenterology*, 2018;155(3):730-739. e3.
44. Pannala R, Basu A, Petersen GM and Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *The lancet oncology*, 2009;10(1): 88-95.
45. Köhler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas*. 1987;2(1):117-9. doi: 10.1097/00006676-198701000-00018. PMID: 2437571.
46. Singh RR, Klein AP, Sharma NR and O'Reilly EM. Does acute pancreatitis herald pancreatic ductal adenocarcinoma? A

multicenter electronic health research network study. *Cancer medicine*, 2023;12(3):2505-2513.

47. Park BK, Seo JH, Son KJ and Choi JK . Risk of pancreatic cancer after acute pancreatitis: A population-based matched cohort study. *Pancreatology* 2023;23(5):449-455.

48. Adam MG, Beyer G, Christiansen N, Kamlage B, Pilarsky C, Distler M et al. Identification and validation of a multivariable prediction model based on blood plasma and serum metabolomics for the distinction of chronic pancreatitis subjects from non-pancreas disease control subjects. *Gut*. 2021 Nov;70(11):2150-2158. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320723. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33541865; PMCID: PMC8515121.

49. Erőss B, Szentesi A and Hegyi P. Metabolic signature might be an option to identify patients with early CP. *Gut* 2021;70:2023–4.

50. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaaers JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;14(5):738-46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.040. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26772149.

51. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S and Räty S, Sand J. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009 Mar;136(3):848-55. doi: 10.1053/j.gastro.2008.11.044. Epub 2008 Nov 27. PMID: 19162029.

52. Ocskay K, Juhász MF, Farkas N, Zádori N, Szakó L, Szakács Z et al. Recurrent acute pancreatitis prevention by the elimination of alcohol and cigarette smoking (REAPPEAR): protocol of a randomised controlled trial and a cohort study. *BMJ Open*. 2022 Jan 4;12(1):e050821. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050821. PMID: 34983758; PMCID: PMC8728419.

53. Lugea A, Gerloff A, Su HY, Xu Z, Go A, Hu C et al. The Combination of Alcohol and Cigarette Smoke Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Pancreatic Acinar Cells. *Gastroenterology*. 2017 Dec;153(6):1674-1686. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.036. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28847752; PMCID: PMC5705421.

54. Sahin-Tóth M and Hegyi P. Smoking and drinking synergize in pancreatitis: multiple hits on multiple targets. *Gastroenterology* 2017;153:1479–81.
55. Hegyi P, Erőss B, Izbéki F, Párniczky A and Szentesi A. Accelerating the translational medicine cycle: the Academia Europaea pilot. *Nature medicine*, 2021;27(8):1317-1319.
56. Hegyi P, Petersen OH, Holgate S, Erőss B, Garami A, Szakács Z et al., Academia Europaea position paper on translational medicine: the cycle model for translating scientific results into community benefits. *Journal of clinical medicine*, 2020;9(5):1532.
57. Hegyi P and Varró A. Systems education can train the next generation of scientists and clinicians. *Nature Medicine*. 2024. doi: 10.1038/s41591-024-03315-w.
58. Garg SK, Sarvepalli S, Campbell JP, et al. Incidence, admission rates, and predictors, and economic burden of adult emergency visits for acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:220–225.
59. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2016;375:1972–1981.
60. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 2016;11:e0165309.
61. Takacs T, Czako L, Dubravcsik Z, Farkas G, Hegyi P, Hritz I, et al. [Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil.* 2015; 156 (7):262±88. Epub 2015/02/11. doi: 10.1556/OH.2015.30060 N152P21072437077 [pii]. PMID: 25661971.
62. Apte, M. V., Pirola, R. C. & Wilson, J. S. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 25, 1816–1826 (2010).
63. Pandol, S. J. & Raraty, M. Pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Pancreatology* 7, 105–114 (2007).
64. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, Corrao G et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*. 2010 Mar 15;126(6):1474-86. doi: 10.1002/ijc.24936. PMID: 19816941.
65. Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer:

- a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2016 Mar 12;16:212. doi: 10.1186/s12885-016-2241-1. PMID: 26968702; PMCID: PMC4788838.
66. Gapstur SM, Jacobs EJ, Deka A, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ. Association of alcohol intake with pancreatic cancer mortality in never smokers. *Arch Intern Med*. 2011 Mar 14;171(5):444-51. doi: 10.1001/archinternmed.2010.536. PMID: 21403041.
67. Naudin S, Li K, Jaouen T, Assi N, Kyrø C, Tjønneland A et al. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. 2018 Aug 15;143(4):801-812. doi: 10.1002/ijc.31367. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29524225; PMCID: PMC6481554.
68. Duell E.J. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol. Carcinog*. 2012, 51, 40–52.
69. Yu W, Ma Y, Shankar S, Srivastava RK. Chronic ethanol exposure of human pancreatic normal ductal epithelial cells induces cancer stem cell phenotype through SATB2. *J Cell Mol Med*. 2018 Aug;22(8):3920-3928. doi: 10.1111/jcmm.13666. Epub 2018 May 15. PMID: 29761897; PMCID: PMC6050497.
70. Serio RN, Gudas LJ. Modification of stem cell states by alcohol and acetaldehyde. *Chem Biol Interact*. 2020 Jan 25;316:108919. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108919. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31846616; PMCID: PMC7036011.
71. Pinho AV, Chantrell L, Rooman I. Chronic pancreatitis: a path to pancreatic cancer. *Cancer Lett*. 2014 Apr 10;345(2):203-9. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.015. Epub 2013 Aug 24. PMID: 23981573.
72. Gandhi S, de la Fuente J, Murad MH and Majumder S. Chronic Pancreatitis Is a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases With Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Mar 28;13(3):e00463. doi: 10.14309/ctg.0000000000000463. PMID: 35142721; PMCID: PMC8963838.
73. Coté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin*

Gastroenterol Hepatol. 2011 Mar;9(3):266-73; quiz e27. doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.015. Epub 2010 Oct 26. PMID: 21029787; PMCID: PMC3043170.

74. Gou A, Liu Z, Xiao Z, Li G, Xu Y, Song S. et al. A narrative review of a type of pancreatitis worthy of attention: acute pancreatitis associated with pancreatic tumors-current problems and future thinking. Gland Surg. 2021 Jul;10(7):2304-2312. doi: 10.21037/gs-21-400. PMID: 34422601; PMCID: PMC8340334.

75. Yamao K, Takenaka M, Yoshida A, Yamazaki T, Omoto S, Minaga K et al. Concealed pancreatic cancer in acute pancreatitis: Early MRCP and EUS surveillance improves prognosis and identifies high-risk patients. Pancreatology. 2025 Feb 27:S1424-3903(25)00041-9. doi: 10.1016/j.pan.2025.02.013. Epub ahead of print. PMID: 40102117.

9. Publikációk

9.1. Tudományos mutatók

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények száma: 2

Összesített impakt faktora: 27.3

D1: 1, Q1: 1, Q2: 0, Q3: 0, Q4: 0

További első- vagy társszerzős közlemények száma: 16

Összesített impakt faktora: 90.7

D1: 1, Q1: 13, Q2: 1, Q3: 1, Q4: 0

Google Scholar szerinti idézettség: 143

<https://scholar.google.com/citations?hl=hu&user=ITmYWh0AAAAJ>

Hirsch Index: 7

MTMT szerinti idézettség: 74

<https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=1007874>

Hirsch Index: 5

9.2. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

n=2, összesített impakt faktor: 27.3

1. Szentesi A, Farkas N, Sipos Z, Mátrai P, Vincze Á, Izbéki F, Párniczky A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group including Bálint Erőss, Péter Jenő Hegyi, Szilárd Váncsa I, Rita Nagy, Katalin Márta, Klementina Ocskay, Márk Félix Juhász, Marcell Imrei, Mária Földi, Szabolcs Kiss, Balázs Csaba Németh, Tamás Takács, László Czakó, Szilárd Gódi, Judit Bajor, Patrícia Sarlós, László Gajdán, Mária Papp, József Hamvas, Márta Varga, Melania Macarie, Imola Török, János Novák, Artautas Mickevicius, Elena Ramirez Maldonado, Shamil Galeev, Ville Sallinen, Barnabás Bod, Ali Tüzün Ince, Tamás Nagy, Nándor Faluhelyi, Noémi Gede, Stefania Bunduc, **Tamás Hussein**, Mónika Lipp, Anna Németh, Orsolya Urbán, Dorottya Tarján, Simon Tóth, Dániel Pécsi, Péter Varjú, Noémi

Zádori. Alcohol consumption and smoking dose-dependently and synergistically worsen local pancreas damage. Gut. 2022 Dec;71(12):2601-2602. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326853. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35046088; PMCID: PMC9664132. (D1, IF: 24,5)

2. **Hussein T**, Mátrai P, Vass V, Szentesi A, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group including Bálint Erőss, Péter Jenő Hegyi, Andrea Párniczky, Mária Földi, Alexandra Mikó, Szilárd Gódi, Judit Bajor, Roland Hágendorn, Patrícia Sarlós, Imre Szabó, József Czimmer, Áron Vincze, Nándor Faluhelyi, Péter Kanizsai, Attila Miseta, Tamás Nagy, László Gajdán, Ferenc Izbéki, Adrienn Halász, Balázs Csaba Németh, Balázs Kui, Dóra Illés, Tamás Takács, László Czakó, László Tiszlavicz, Zsuzsanna Vitális, Mária Papp, József Hamvas, Márta Varga, Barnabás Bod, János Novák, Pál Maurovich-Horvat, Attila Doros, Pál Ákos Deák, Dénes Horváthy, Csaba Varga, Szabolcs Gaál, László Zubeck, Zsolt Molnár, Brigitta Teutsch, Tibor Gyökeres, Balázs Tihanyi, László Nehéz, Zoltán Banai, Attila Bursics, Péter Bodrogi, Péter Sahin, Balázs Lázár, Tamás Tornaí, Zsuzsanna Kahán, Ágota Petrányi, Orsolya Dohán, Dorottya Tarján, Emese Fürst, Zoltán Bánfalvi, Boglárka Barna, Katalin Márta, Mónika Lipp, Rita Nagy, Szilárd Váncsa, Orsolya Eperjesi, Laura Tóth, Olga Julia Zahariev, Bettina Csilla Budai, Luca Havelda, Tibor Fehér, Gerda Hauptmann, Fruzsina Maráczsi, Róbert Reszkető, Zoltán Hajnády, Mahmoud Obeidat, Lajos Szabó, Béla Cseke, Ferenc Orosz, Mihály Bendó, Márton Bodor. Onset of pancreatic cancer before and after acute pancreatitis: A multicenter longitudinal cohort study. Pancreatology. 2025 Feb;25(1):29-34. doi: 10.1016/j.pan.2024.12.007. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39734119. (Q1, IF: 2,8)