

KARCINOM PANKREATU (SLINIVKY BŘIŠNÍ)

Autor: Nguyen Anh Duc

Výskyt

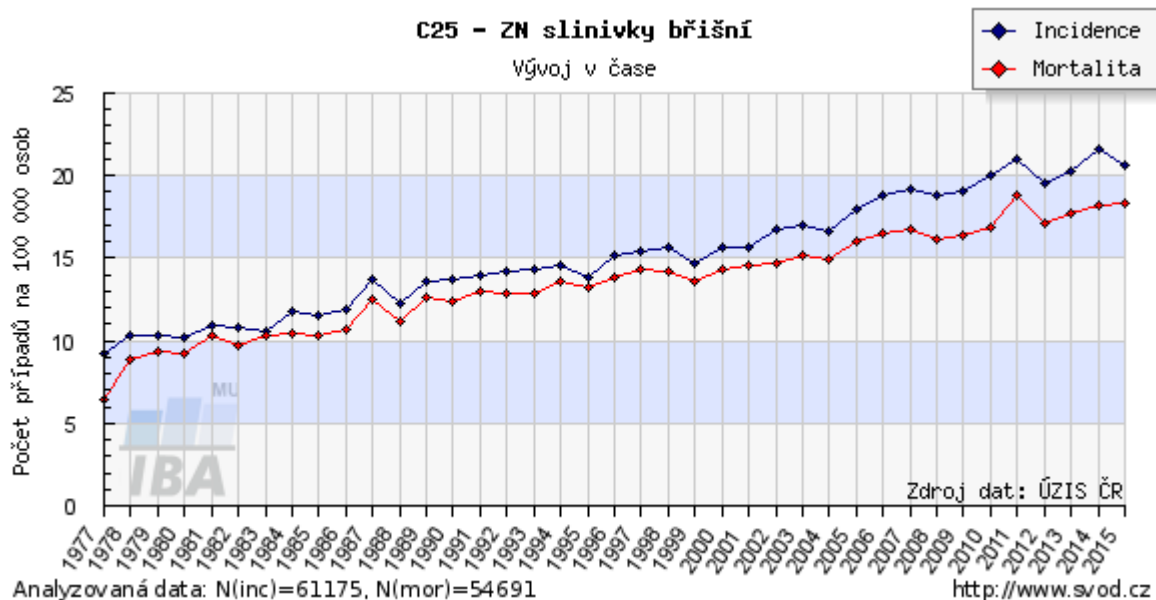
Karcinom pankreatu je celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění a Česká republika je zemí s druhou nejvyšší incidencí tohoto onemocnění. 85-90% všech karcinomů pankreatu tvoří *duktální (vývodový) karcinom*. Incidence karcinomu pankreatu v posledních 20-30 letech kontinuálně narůstá. Mortalita těsně kopíruje incidenci. V ČR je karcinom pankreatu 6. nejčastějším karcinomem a 5. nejčastější příčinou nádorových úmrtí. V r. 2014 bylo v České republice diagnostikováno 2191 nových případů, 1955 pacientů v důsledku tohoto onemocnění ve stejném roce zemřelo. Nejčastějšími pacienty s výskytem karcinomu pankreatu jsou muži i ženy ve věku 65 – 79 let, kuřáci, konzumenti alkoholu, diabetici, pacienti s chronickou pankreatitidou, z Královéhradeckého a Plzeňského kraje.

Tabulka 1 - Zhoubné nádory pankreatu – Incidence a mortalita v České republice (2014)

ZN slinivky břišní		MUŽI		ŽENY		CELKEM	
		abs.	na 100 000	abs.	na 100 000	abs.	na 100 000
C25	incidence	1105	21,38	1086	20,28	2191	20,82
	mortalita	1007	19,48	948	17,7	1955	18,58

Zdroj: www.prolekare.cz/epidemiologie-clanek/epidemiologie-karcinomu-pankreatu-3591

Graf 1 – Incidence a mortalita ZN slinivky břišní v letech 1977 - 2015



Zdroj: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>

Etiologie a patogeneze

Většina případů karcinomu pankreatu se vyskytuje sporadicky. U části pacientů se na vzniku nádorů pankreatu podílejí **vnitřní rizikové faktory** jako např. *mutace genů BRCA 2, BRCA 1, Peutz-Jeghersův syndrom, Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza* a další. Vyšší riziko je popisováno rovněž u *dědičné (hereditární) pankreatitidy*. Typickým rizikovým faktorem je *chronická pankreatitida*, která indukuje *genetické změny* ve tkáni a současný hojivý proces vystavuje defektní buňky působení *růstových faktorů* (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, EGF, PDGF, TGF- α , TGF- β) produkovaných aktivovanými makrofágy. Tyto růstové faktory navozují buněčnou proliferaci (urychlují buněčné dělení a tím zvyšují pravděpodobnost ustálení genetické mutace v populaci buněk), angiogenezi i desmoplastickou reakci. Diskutuje se též o roli *diabetu mellitu*, který může v některých případech karcinomu pankreatu vyvolat, v jiných případech je naopak nádorem pankreatu vyvolán sám.

Mezi typické **vnější rizikové faktory** patří *kouření*, které je spojeno s dvoj až trojnásobným zvýšením rizika vzniku malignity. Mechanismus spočívá v účinku tabákových *N-nitrosaminů* přímo na cílové buňky, nebo jejich sekrecí do žluči s možným refluxem do pankreatických vývodů. *Abusus alkoholu, obezita, vysoký příjem tuků, nitrátů a masa v potravě, chemikálie (rozpuštědla, DDT)* patří mezi nepřímými rizikovými faktory, a to skrze svou schopnost indukovat *chronickou pankreatitidu*, která je uznávaný vnitřní rizikový faktor.

Stejně jako jiné epitelové karcinomy vzniká karcinom pankreatu postupnou progresí z neinvazivních prekurzorů. Tyto prekurzory, nazývané *PanIN* (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia) společně s *IPMN* (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms) a *MCN* (Mucinous Cystic Neoplasms) tvoří skupinu lézí s maligním potenciálem, z nichž některé mohou být detekovatelné zobrazovacími metodami. Souhrn identifikace pacientů s vrozenou predispozicí, včasné rozpoznání prekurzorů karcinomu pankreatu či nalezení specifických genetických či negenetických alterací umožňujících racionální terapii představují určitou naději na včasnou diagnostiku a účinnou léčbu tohoto onemocnění.

Hlavní příznaky

Karcinom pankreatu zůstává dlouho asymptomatický. U 50% nemocných se jako první příznak objevuje nebolestivý obstrukční ikterus (Courvoisierovo znamení – obstrukční ikterus s hydrops žlučníku). Bolest bývá lokalizována do epigastria s propagací do zad nebo bez ní. Bolesti jsou způsobené infiltrací nervových pletení (plexus coeliacus a mesentericus) a obvykle znamenají již neoperabilní onemocnění.

Mezi dalšími příznaky onemocnění patří nechutenství, únava, ztráta váhy, malabsorpce a steatorea jako projev insuficience zevní sekrece. Méně častá je glukózová intolerance. V pozdních stádiích při prorůstání do vena portae portální hypertenze se vznikem jícnových varixů nebo hemorragický ascites při rozsevu po peritoneu.

Až 50% nádorů je diagnostikováno v době, kdy karcinom již metastazuje do dalších orgánů. Nejčastěji metastazuje invazivně do okolí, do jater, plic, břišní stěny.

Vyšetření

Ke stanovení diagnózy karcinomu pankreatu se využívá celá řada vyšetřovacích metod, jako jsou anamnéza, klinické vyšetření, zobrazovací metody, vyšetření nádorových markerů atd.

Ze zobrazovacích metod vyšetření pankreatu je metodou první volby USG doplňovaná dle nálezu CT vyšetřením, které přináší v 90% přesnou informaci. Další senzitivní metodou je endosonografie, které zobrazuje i drobná ložiska pankreatu a stav peripankreatických uzlin. Další metodou je ERCP, která znázorní v 92% případů obstrukci, stenózu nebo kavernózní změny pankreatu.

Laboratorní vyšetření nádorových markerů CA 19-9, CEA, CA 50, případně CA 125 nejsou specifické pro karcinomy pankreatu, protože mohou být zvýšené též při pankreatitidě nebo jiných

nádorech gastrointestinálního traktu. Využívají se proto ke kontrole průběhu léčby. Vysoké hodnoty CA 19-9 zvyšují pravděpodobnost výskytu karcinomu pankreatu.

Léčba

Zásadní léčebnou metodou je resekční operační výkon. Podle lokalitace tumoru se jedná o: duodenopankreatektomie podle Whipplea, levostranná pankreatektomie či totoální pankreatetomie. Operace spočívá v resekci (odstranění) pravého oddílu pankreatu při zachování ocasu pankreatu s odstraněním celého duodena, žlučníku s ductus choledochus a částečnou resekci žaludku. Další možností je totální odstranění pankreatu s lymfadenektomií. U neresekabilních nádorů s obstrukčním ikterem se provádí biliodigestivní anastomózy (cholechojunoanastomóza), ale preferuje se méně invazivní řešení, stent!

Mezi nechirurgické metody patří radioterapie, chemoterapie, současná radiochemoterapie a cílená terapie.

Radioterapie má v současné době místo v neoadjuvantní, adjuvantní i paliativní léčbě nádorů. U pacientů s pokročilým, ale nemetastazujícím onemocněním je indikována současná neoadjuvantní radiochemoterapie. V současnosti se preferuje kombinovaná CHT – FOLFIRINOX, či gemcitabine např s nab-paclitaxelem. Při dobrém léčebném efektu můžeme touto metodou dosáhnout resekability u jinak neresekabilních karcinomů. Na vysoce specializovaných pracovištích je perspektivní metodou u pacientů s neresekabilním nádorem kombinace zevní radioterapie s intraoperační radioterapií.

Chemoterapie má malý efekt na karcinom pankreatu, je proto indikována převážně u pacientů s metastatickým postižením. Nejčastěji se používá gemcitabin, 5fluoruracil, cisplatina, popřípadě v kombinaci se cílenou léčbou. Ačkoliv je karcinom pankreatu chemo i radioezistentní, výsledky radikální chirurgické léčby jsou vždy významně lepší, pokud operaci následuje onkologická léčba.

Mezi cílenou léčbu řadíme inhibitory tyrosinkináz, které svou vazbou na receptorové tyrosinkinázy blokují nebo modifikují nitrobuněčný přenos signálů, tím ovlivňují genovou transkripci s výsledný fenotyp buňky. Vedou tak k zastavení růstu diferenciacce a k smrti nádorové buňky.

Komplikace

Prognóza karcinomu pankreatu je velmi špatná. Důležité je včasné stanovení diagnózy, to se ale z důvodu chybění specifických příznaků v počátku onemocnění nedaří.

Vzhledem k výrazné biologické agresivitě nádoru již má v době stanovení diagnózy třetina pacientů jaterní metastázy a třetina postižené lymfatické uzliny. I když je pacient vzhledem k rozsahu onemocnění indikován k operačnímu výkonu, totální resekci nádoru se podaří jen u 20% z nich. U zbývajících se při operaci nalezne lokálně rozsáhlé onemocnění, které není totálně resekabilní, nebo se prokáží metastázy. Pětileté přežití pacientů s karcinomem pankreatu po resekci je 10-20%. Medián přežití těchto pacientů se pohybuje mezi 15-18 měsíci.

Praktické rady pro pacienta

Karcinom pankreatu má velmi špatnou prognózu, proto je důležité sledovat příznaky, které je mohou připomínat a důležité je také omezování ovlivnitelných rizikových faktorů: kouření, konzumace alkoholu, tučných a smažených jídel, atd. Naopak vyšší příjem ovoce, zeleniny, fyzická aktivita, atd. jsou protektivními faktory. Dále jsou doporučeny pravidelné kontroly u praktického lékaře. Pro lékaře je důležité identifikovat rizikové skupiny pacientů (starší 65 let, opakované ataky chronické pankreatitidy, kuřáci, obézní, ...) a věnovat jim zvýšenou pozornost.

Seznam použité literatury

Odborné publikace

BECKER, Horst D. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2005. ISBN 8024707209.

ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén, c2010. ISBN 9788072626489.

PAFKO, Pavel. *Základy speciální chirurgie*. Praha: Galén, c2008. ISBN 9788072624027.

Internetové zdroje

EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE. SVOD: Nádory slinivky břišní [online]. 31. 3. 2018 [cit. 31. 3. 2018]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>

Kollárová H., Janoutová G., Foretová L., Martínek A., Shonová O., Procházka V., Horáková D.1, Čížek L., Janout V. Epidemiologie karcinomu pankreatu [online]. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 56, 2007, č. 1, s. 38–43 [cit. 1. 4. 2018]. Dostupné z: www.prolekare.cz/epidemiologie-clanek/epidemiologie-karcinomu-pankreatu-3591

Miroslav Ryska. Karcinom pankreatu - Chirurgická strategie léčby [online]. Onkologie 2010; 4(6): 333–337 [cit. 1. 4. 2018]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/06/03.pdf>