

Súčasná situácia v oblasti problematiky karcinómu pankreasu

Ľ. Michalko, V. Gottweisová

Karcinóm pankreasu je mimoriadne zhubné ochorenie. Na rozdiel od malignít v iných častiach tráviaceho traktu, pokroky v pochopení patologických zmien a nádorová genetika sa však zatiaľ neprejavili na včasnejšom rozpoznaní ochorenia ani na lepších liečebných úspechoch.

Mortalita v prvom roku po stanovení diagnózy dosahuje viac ako 70 % a po piatich rokoch dosahuje hrozivých, podľa rôznych údajov, 83 až 97 %. Priemerné prežívanie po stanovení diagnózy je menej ako 6 mesiacov a v posledných 20 rokoch sa nezmenilo. Resekcia je jediná možná liečba. V dôsledku chýbania špecifických prejavov a obmedzených možností diagnostiky sa nádor šíri zavčasu a v resekovateľnom štádiu je diagnostikovaný u menej ako päťiny pacientov. Pri včasnej resekcii by bolo možné dosiahnuť až 20 % zlepšenie 5-ročného prežívania pacientov. Ak sú postihnuté lymfatické uzliny, prežívanie po 5 rokoch klesá na menej ako 10 %. Možnosti adjuvantnej chemoterapie umožňujú významne zvýšiť pravdepodobnosť prežívania.

Incidencia ochorenia štandardizovaná podľa veku poukazuje na vzostup vo veku od 50 rokov na 8 - 10/100 000 obyvateľov. Prognóza, incidencia i mortalita u mužov i žien sú približne rovnaké. Muži i ženy sú približne rovnako často postihnutí. Karcinóm pankreasu býva zriedkavo vo veku nižšom ako 45 rokov, ale potom častotou tohto ochorenia významne stúpa, maximum dosahuje vo veku okolo 60 rokov a u osôb nad 80 rokov je 40-násobne vyššia. Príbuzní majú asi 3-násobne vyššie riziko ochorenia. Na základe mnohých štúdií sa predpokladá, že asi 10 % karcinómov pankreasu má dedičnú predispozíciu.

Podobne ako adenómy ako predstupeň karcinómu hrubého čreva predstavujú intraepiteliálne duktálne novotvary predstupeň adenokarcinómu pankreasu. Genetické zmeny, ktoré sa vykazujú pri adeno-

karcinóme, sa vyskytujú často už v týchto predstupňoch. Genetické štúdie identifikovali molekulárne signatúry ako profil týchto novotvarov. Ide o mutácie v génoch KRAS, CDKN2A, TP53 a SMAD4. Významné fenotypické mutácie sa zistili v géne BRCA2. Tieto mutácie sa vyskytujú v časovom slede v progresívnych léziách, ale ich biochemické a celulárne dôsledky nie sú jasné. Progresívne aktivizovanie kontrolných génov s aktiváciou telomerázy je hlavným princípom malígneho zvratu. Nádory vykazujú extenzívnu proliferáciu stromálnych fibroblastov s depozíciou extracelulárnych matrixových zložiek (dez-moplázia) ako predstupňa metastáz. Molekulárny fenotyp tejto reakcie nie je ešte známy, ale rozhodujúcu úlohu by mohol mať tumorový rastový faktor alfa.

Vrodené príčiny tvoria asi 10 % malignómov. Autozomálne dominantná hereditárna chronická pankreatitída spôsobená mutáciou trypsínového génu je zriedkavá. Postihnutí však majú napriek tomu štyridsaťpercentné riziko vzniku nádoru po 70. roku života. Riziko je podobne zvýšené pri rodinnom výskyte karcinómu pankreasu. V mnohých epidemiologických štúdiách sa ukazuje asociácia medzi cukrovkou a karcinómom pankreasu. Najdôležitejší faktor prostredia významne zvyšujúci riziko je fajčenie. Toto riziko je zvýšené až 10 rokov po prerušení fajčenia. Nadmerná hmotnosť pri BMI nad 35 % zvyšuje riziko takmer 3-násobne. Mastné jedlá sa považujú za najvýznamnejší dietetický rizikový faktor. Význam alkoholu a kávy nie je istý. Chronická pankreatitída je zodpovedná asi za 5 % všetkých karcinómov pankreasu. V mnohých štúdiách sa uvádza až takmer 20-násobne vyššie riziko malígneho vývoja.

Optimálna stratégia, týkajúca sa pacientov so zvýšeným rizikom karcinómu pankreasu, napríklad u osôb s rodinnou záťažou, ešte nie je stanovená. Za užitočné sa považujú

CT, ERCP so stanovením onkomarkerov CA19-9, CEA. Americká gastroenterologická spoločnosť odporúča sledovanie pacientov s hereditárnou pankreatitídou od dosiahnutia 35. roku veku. Štandardné metódy sú však na identifikovanie malých lézií málo citlivé a na ich diagnostikovanie sa odporúča endoskopická sonografia.

Vo všetkých oblastiach gastroenterologickej onkológie sa v posledných rokoch dosiahli rozhodujúce pokroky, ktoré sa prejavili buď poklesom incidence, ako napríklad rakovina žalúdka, alebo zlepšením prognózy, ako napríklad karcinóm hrubého čreva. Karcinóm pankreasu je výnimkou. Potrebná je sústredená aktivita medzinárodných výskumných centier s veľkými finančnými podporami a intenzívne informovanie verejnosti. Čo najskôr je nevyhnutné vyvinúť veľké úsilie, aby sa zlepšila prognóza ochorenia, ktoré bude onedlho na prvom mieste medzi príčinami úmrtia na onkologické ochorenia.

Literatúra

1. Brunner TB, Tinkl D, Grabenbauer GG. Maintenance chemotherapy after chemoradiation improves survival of patients with locally advanced pancreatic carcinoma: a retrospective analysis of prospectively recruited patients. *Strahlenther Onkol* 2006; 182(4): 210-215.
2. Funakoshi A, Sumii T. Present and future home therapy in advanced stage of pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006 May; 33(5): 602-605.
3. Han SS, Jang JY, Kim SW. Analysis of long-term survivors after surgical resection for pancreatic cancer. *Pancreas* 2006; 32(3): 271-275.
4. Lopez Hanninen E, Pech M, Ricke J et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of cystic pancreatic lesions: differentiation of benign and malignant lesion status. *Acta Radiol* 2006; 47(2): 121-129.
5. Tani M, Kawai M, Terasawa H. Does postoperative chemotherapy have a survival benefit for patients with pancreatic cancer? *J Surg Oncol* 2006; 93(6): 485-490.
6. Ute N, Kolonel LN. Risk factors for pancreatic cancer in the Hawaii-Los Angeles Multiethnic Cohort Study. *Hawaii Med J* 2006; 65(1): 26-28.
7. Vavrečka A. Nádory exokrinných častí pankreasu. *Gastroenterológia*. 1. vyd. Bratislava: Veda 2006: 564-570.
8. Vilaichone RK, Schulz HJ, Mahachai V. Endoscopic management of pancreatic cancer. *J Med Assoc Thai* 2005; 88(Suppl 4): 352-356.

Doc. MUDr. Ľubomír Michalko, CSc.
MUDr. Viera Gottweisová

Gastroenterologická ambulancia,
Bratislava