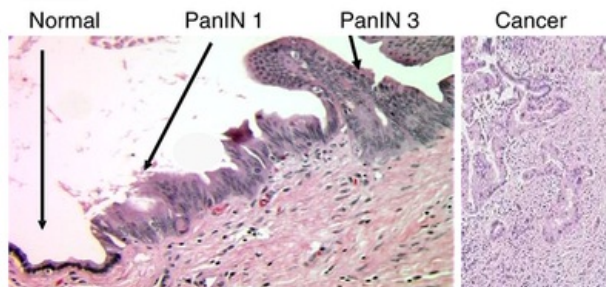


Karcinom pankreatu

Karcinom pankreatu je maligní tumor vycházející z exokrinní části pankreatu, nejčastěji se jedná o solidní **adenokarcinom**, méně pak cystické tumory (< 5 %). Původ maligních elementů je odvozován z epitelu **pankreatických vývodů**, zhruba jedno procento vychází z buněk acinů. Makroskopicky jde o rezistentní uzel žlutavé barvy s centrálními nekrózami nebo prokrvácením.

Kromě zvyšující se incidence v populaci, která doposud nebyla uspokojivě vysvětlena, vyniká **vysokou mortalitou**, a to i v případech časného zjištění malignity. Postihuje o něco častěji muže než ženy. V posledních letech se z hlediska úmrtnosti řadil na 4. místo (po nádoru plic, kolorektálním karcinomu a nádoru prsu). Pět let od stanovení diagnózy se dožije jen 4 % nemocných, většina se nedožije ani jednoho roku.

Onemocnění je současnými prostředky často diagnostikováno až v pokročilém stádiu. Klinicky je často dlouho asymptomatické, nebo jsou symptomy natolik nenápadné, že nevzbudí pozornost pacienta ani ošetřujícího lékaře. Běžně používané nádorové markery mají v diagnostice malý význam, neboť jsou pro karcinom pankreatu málo specifické.



Vývoj karcinomu pankreatu z epitelu pankreatických vývodů PanIN1 je hyperplazie epitelu, PanIN3 je carcinoma in situ (neprochází bazální membránou)

Vnější rizikové faktory

Věk

Představuje nejsilnější rizikový faktor. Ve věku do 30 let je onemocnění raritní, poté jeho incidence prudce stoupá a vrcholu dosahuje v sedmé a osmé dekádě.

Kouření

Významný rizikový faktor vzniku onemocnění, je spojen s dvoj až trojnásobným zvýšením rizika vzniku malignity. Mechanismus spočívá v účinku tabákových **N-nitros-aminů** přímo na cílové buňky, nebo jejich sekrecí do žluči s možným refluxem do pankreatických vývodů. Pasivní kuřáctví nebylo jako rizikový faktor potvrzeno.

Alkohol

Alkohol je v současné době potvrzen pouze jako nepřímý rizikový faktor pro vznik karcinomu, a to skrze svou schopnost indukovat chronickou pankreatitidu, která je uznávaný endogenní rizikový faktor.

Dietické faktory

Jako rizikový faktor působí vysoký příjem masa, cholesterolu, smažených pokrmů, obezita tedy působí negativně. Naopak zelenina, ovoce, vláknina, vitamin C a další antioxidanty brání vzniku karcinomu.

Vnitřní rizikové faktory

Chronická pankreatitida

Chronický zánět indukuje genetické změny ve tkáni a současný hojivý proces vystavuje defektní buňky působení růstových faktorů produkovaných aktivovanými makrofágy. Jsou to TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, EGF, PDGF, TGF- α , TGF- β (transformující růstový faktor). Růstové faktory navozují buněčnou proliferaci (urychlují buněčné dělení a tím zvyšují pravděpodobnost ustálení genetické mutace v populaci buněk), angiogenezi i desmoplastickou reakci. TGF- α inhibuje procesy vedoucí k apoptóze skrze aktivaci NF- κ B (nukleární faktor kappa B), který jednak působí jako transkripční faktor, ale také stimuluje tvorbu reaktivních forem oxidů dusíku, cyklooxygenázy-2 (COX-2) a indukuje expresi IL-8. COX-2 zvyšuje množství protizánětlivých prostaglandinů, které jsou schopny v zánětu i karcinomu facilitovat buněčnou proliferaci a angiogenezi, navíc inhibují apoptózu. Reaktivní formy kyslíku a dusíku (produkované neutrofilními granulocyty nebo vzniklé činností COX-2) mají přímou souvislost se strukturními defekty DNA. **Osoby s chronickou pankreatitidou mají 16× vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu oproti zdravé populaci.** Časový interval mezi stanovením diagnózy chronické pankreatitidy a karcinomem pankreatu je 6–13 let. Vliv na zvýšení rizika uplatňuje především délka trvání chronické pankreatitidy a kouření.

Diabetes mellitus

Riziko představuje diabetes mellitus 2. typu, tedy rezistence cílových buněk na inzulin. V takové situaci dochází dokonce k nadprodukci inzulinu. Nádorové buňky často zvýšeně exprimují inzulinový receptor. Jeho nadměrná aktivace stimuluje mimo jiné mitózu.

Familiární zátěž

Týká se rodin, ve kterých se vyskytuje a dědí mutace některého protoonkogenu, genu mismatch repairu nebo tumor-supresorového genu. Typickým příkladem jsou mutace genu *p53* (Li Fraumeni syndrom), MMR geny (Lynchův syndrom), vrozená mutace *BRCA2* a taky syndrom, který spojuje pankreatitidy, diabetes mellitus a karcinom pankreatu s dosud neidentifikovaným genovým lokusem.

Hereditární pankreatitida

Autosomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné většinou defektem genu pro trypsinogen. Takto postižení mají **40x vyšší riziko vzniku karcinomu** než zdravá populace.

Ostatní

Mezi ostatní rizikové faktory patří především stav po gastrektomii, cholelithiáza, cholecystektomie.

Molekulárně genetické mechanismy vzniku karcinomu pankreatu

Text o genetickém pozadí vzniku karcinomu pankreatu naleznete na stránce Molekulárně genetické mechanismy vzniku karcinomu pankreatu

Klinická symptomatologie

Klinicky může být karcinom až do pozdních stádií **asymptomatický**, příznaky mohou často vycházet z lokalizace nádoru – **obstrukční ikterus** (u karcinomů v hlavě slinivky), zvracení při obstrukci duodena, **bolest v epigastriu** s propagací do zad, **váhový úbytek**, nechutenství, **trávicí obtíže** (pankreatická insuficience se steatorrheou), trombophlebitis migrans žil dolních končetin (paraneoplasticky). V pozdních stádiích při prorůstání do vena portae portální hypertenze se vznikem jícnových varixů nebo hemorragický ascites při rozsevu po peritoneu.

Diagnostika

Pro diagnostiku se dnes používají zobrazovací metody jako je ultrasonografie (USG), endoskopická ultrasonografie (EUS), CT, PET, ERCP. Neustále se hledají metody, které by karcinom odhalily již v časném stadiu. Nabízí se vyšetření periferní krve na nádorové markery. Zvýšený karcinoembryonální antigen (CEA), alfa fetoprotein (AFP) a pankreatický onkofetální antigen (POA) lze odhalit, ale nejsou specifické. Z tohoto důvodu se část vědeckých prací zabývá právě hledáním ideálního markeru, který by bylo možno získat z periferní krve a vyhnout se tak invazivním biopsickým vyšetřením nebo ERCP. V současnosti existují postupy, kterými lze detekovat v karcinomu již časně se vyskytující mutaci *K-ras* genu v cirkulujících metastatických buňkách (přítomných v periferní krvi) nebo detekce mutace téhož genu v nádorových epiteliálních buňkách, které se spolu s pankreatickými šťávami dostanou do stolice.

Biologické chování

Pro tento nádor je velmi typické **perineurální šíření** (prorůstání do nervů – obvykle *nervi splanchnici*), které bývá zdrojem silných bolestí. V pokročilejších stádiích rovněž může **prorůstat do okolních orgánů** (žlučové cesty, duodenum, cévy), častý je i rozsev po peritoneu. Metastazuje do lokálních lymfatických uzlin (*nodi lymphatici hepatici* – z hlavy pankreatu, *nodi lymphatici coeliací et pancreaticolienales* – tělo a kauda), **hematogenně do jater**, později do plic a kostí.

Současná terapie

Chirurgická léčba

Chirurgické výkony mohou být kurativní – resekční nebo paliativní, kontraindikací k resekci je výrazné prorůstání nádoru do velkých cév (*v. + a. mesenterica superior, v. portae*, i jejich částečná resekce je možná) nebo metastázy v játrech a rozsev po peritoneu. I přes pokročilost zobrazovacích metod, bývá prorůstání nádoru do cév často odhaleno až chirurgem peroperačně. Prorůstání do nervů (obvykle *nn. splanchnici*) odhalit nelze.

kurativní výkony

mají za cíl uzdravení pacienta, dělí se podle lokalizace tumoru a rozsahu postižení, **po resekci nutno sledovat exo- i endokrinní funkce pankreatu a popř. zajistit substituci** pankreatickými enzymy a insulinem

1. resekce kaudy pankreatu (resekce parenchymu s tumorem + regionální lymfadenektomie + resekce duodena, event. splenektomie),
2. parciální duodenopankreatektomie (**Whippleova resekce**),
3. totální duodenopankreatektomie s gastrojejunoanastomózou.

paliativní výkony

u pokročilých tumorů, řeší život znepríjemňující komplikace

1. u obstrukčního ikteru – biliodigestivní anastomosa (hepatiko-jejunoanastomosa),
2. u stenózy duodena – gastro-jejunoanastomosa,
3. při neztížitelných bolestech – sympatektomie.

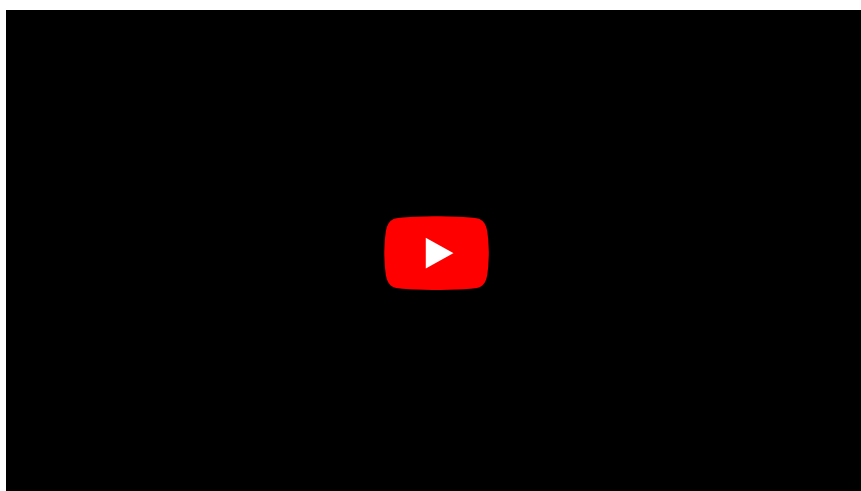
Radio a chemoterapie

Mají obecně velmi **malou účinnost**, tato terapie je ve většině případů paliativní. Z cytostatik se standardně podává **gemcitabin** (nukleosidový analog, zkouší se i v kombinaci s jinými látkami), ale i tak je přežívání pacienta v řádu několika měsíců.

Závěr

Na závěr je třeba opět zdůraznit, že **prognóza tohoto onemocnění je velmi špatná**. Šance, jak ji zlepšit nebo prodloužit život pacientovi, je zachytit malignitu včas, což se pro asymptomaticnost stále nedaří. Pro lékaře je důležité vytipovat rizikové skupiny pacientů (starší 65 let, rekurentní chronické pankreatitidy, kuřáci, obézní, ...) a věnovat jim zvýšenou pozornost.

Souhrnné video



Odkazy

Související články

- Nádory slinivky břišní
- Pankreatitida

Použitá literatura

- ZAVORAL, Miroslav, et al. *Karcinom pankreatu*. 1. vydání. Praha : Galén, 2005. 287 s. ISBN 80-7262-348-6.
- EVANS, Douglas Brian, et al. *Pancreatic cancer*. 1. vydání. New York : Springer, 2002. 423 s. M. D. Anderson solid tumor oncology series; ISBN 0-387-95185-7.
- REJTHAR, Aleš, et al. *Obecná patologie nádorového růstu*. 1. vydání. Praha : Grada, 2002. 206 s. ISBN 80-247-0238-X.
- FURUKAWA, Toru, et al. Molecular targeting therapy for pancreatic cancer: current knowledge and perspectives from bench to bedside. *Journal of Gastroenterology* [online]. 2008, vol. 43, s. 905-911, dostupné také z <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-008-2226-1>>. DOI: 10.1007/s00535-008-2226-1 (<http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00535-008-2226-1>).
- CARTWRIGHT, Thomas. Cancer of the Pancreas: Are We Making Progress? A Review of Studies in the US Oncology Research Network. *Cancer Control* [online]. 2008, vol. 15, s. 308-311, dostupné také z <<http://www.moffitt.org/CCJRoot/v15n4/pdf/308.pdf>>. ISSN 1073-2748.



Malý adenokarcinom hlavy pankreatu, po Whippleově resekci