

Jak definovat osoby s vysokým rizikem pankreatického karcinomu

P. Dítě¹, E. Geryk², M. Jelšíková¹, I. Novotný³, J. Trna⁴, A. Martínek¹, H. Nechutová⁴

¹ Akademické centrum gastroonkologie Lékařské fakulty OU Ostrava, vedoucí lékař prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

² Ekonomický odbor FN Brno, ředitel MUDr. Roman Kraus, MBA

³ Gastroenterologické oddělení Masarykova onkologického ústavu Brno, vedoucí oddělení MUDr. Milana Šachtová, CSc. et Ph.D.

⁴ Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

Souhrn: Pankreatický karcinom patří mezi onemocnění s neobyčejně špatnou prognózou. Důvodem je především pozdní diagnostika nemoci, protože jedinou efektivní kurativní metodou je stále chirurgická resekce a ta při diagnostice není možná. Je známo, že pětileté přežití nemoci není vyšší než 5,0 %, a stejně tak platí, že počet nových diagnóz ve světě za kalendářní rok se rovná počtu úmrtí za kalendářní rok – tj. 300 000 osob. Dosud neexistuje žádný efektivní screening pankreatického karcinomu u asymptomatických osob. Jistotou nadějí se proto zdá být identifikace rizikových faktorů a jejich nositelů vzhledem k možné indukci nádorového bujení. Mezi tyto faktory patří dědičná onemocnění, jako je Peutz-Jeghersův syndrom, familiární střevní polypóza, melanoma mole, hereditární pankreatitida nebo rodinný výskyt karcinomu pankreatu. Nejen faktory genetické, ale i řada iniciálně benigních onemocnění, jako je chronická pankreatitida, diabetes mellitus anebo obezita, patří rovněž mezi rizikové faktory. V současné době mezinárodní konzorcium účastníků z 15 států připravilo tuto alternativu screeningu, jejímž cílem je aktivní identifikace nádorem pankreatu ohrožených osob, vyšetření členů jejich rodin a následná pravidelná dispenzarizace při využití především CECT a endosonografie.

Klíčová slova: karcinom pankreatu – rizikové faktory – chronický zánět – genetická onemocnění

How to define people at a high risk of pancreatic cancer

Summary: Pancreatic cancer is a disease with exceptionally poor prognosis. This is mainly due to late diagnosis; surgical resection, as the only currently available curative method, cannot be performed if diagnosed late. It is known that 5-year survival does not exceed 5.0% and, similarly, the number of new diagnoses worldwide per calendar year equals the number of deaths per calendar year, i.e. 300,000 people. So far, no effective screening for pancreatic cancer is available in asymptomatic people. Therefore, identification of risk factors with respect to possible induction of cancerous growth, and their bearers, provides some hope. These factors include hereditary diseases such as Peutz-Jeghers syndrome, familial intestinal polyposis, melanoma mole, hereditary pancreatitis or family history of pancreatic cancer. In addition to the genetic factors, a number of initially benign diseases, such as chronic pancreatitis, diabetes mellitus or obesity, are also among risk factors. An international consortium of representatives from 15 countries has recently developed this screening alternative with the aim to actively identify people who are at risk of pancreatic cancer, examine their family members and provide subsequent regular follow-up using mainly the CECT and endosonography.

Key words: pancreatic cancer – risk factors – chronic inflammation – genetic disorders

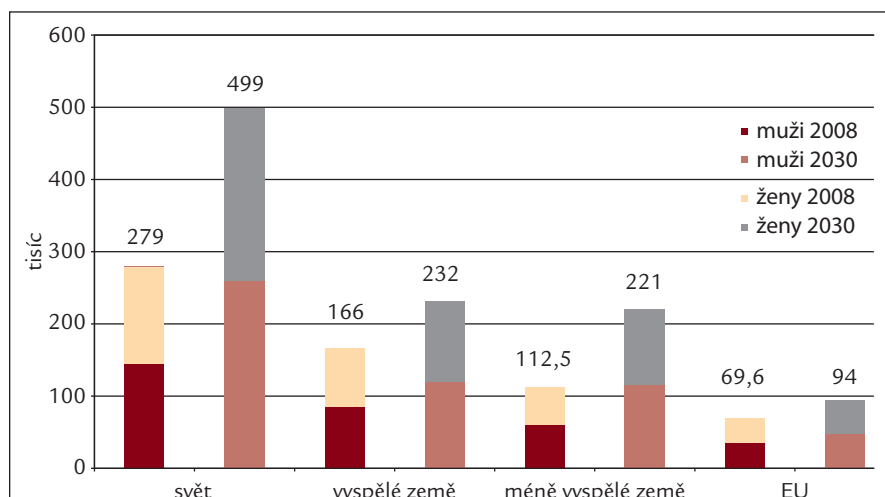
Úvod

Pankreatický karcinom (dg. C25) patří mezi onemocnění, jejichž průběh incidence a mortality zůstává dlouhodobě souběžný. Celosvětový odhad v roce 2008 činil téměř 279 000 nových případů a 267 000 zemřelých se shodným zastoupením 52 % u mužů a 48 % u žen. U obyvatel méně vyspělých zemí se uvádí 40,4 % (112 500) nových onemocnění a vyspělých zemí 59,6 % (166 000), z toho téměř 70 000 v zemích EU. Zatímco ve vyspělých zemích bylo do věku 65 let nově nemocných 36,2 % mužů a 23,6 % žen, v EU jen 35 % mužů a 22,3 % žen, v méně

rozvinutých zemích to bylo 49,1 % mužů a 41,8 % žen [1]. Při pokračujícím výskytu se v roce 2030 očekává ve světě 499 000 nových případů (graf 1), z toho při očekávaném stárnutí populace bude do 65 let ve vyspělých zemích 28,3 % mužů a 18,4 % žen, v EU 28,9 % mužů a 18,6 % žen, v méně vyspělých zemích 42,5 % mužů a 35,3 % žen. Podle recentní statistiky v roce 2009 připadlo v ČR na 100 000 mužů 18,9 nemocných a 18,6 zemřelých, na 100 000 žen 18,6 nemocných a 16,6 zemřelých [2]. U české populace bylo v letech 1976–2009 hlášeno u mužů 25 378, u žen 23 284 nových nádorů pankre-

atu. Je pozoruhodné, že z toho v letech 1976–2005 bylo 562 (57,1 % mužů, 42,9 % žen) nemocných s primárním nádorem pankreatu postiženo dalším topograficky a histologicky odlišným novotvarem a u 3 070 (51,5 % mužů, 48,5 % žen) nemocných předcházel nádoru pankreatu jiný primární novotvar [3].

Přes nepochybný pokrok v oblasti nových diagnostických metod je diagnostika časných stadií pankreatického karcinomu stále nedostatečná a přežití osob je ve srovnání s jinými nádory poměrně nízké. I přesto vzrostla jeho průřezová prevalence mezi roky 1989



Graf 1. Odhad počtu nových onemocnění karcinomem pankreatu ve světě [1].

a 2005 u mužů ze 431 (8,6/100 000) na 629 (12,6/100 000), u žen z 355 (6,7/100 000) na 637 (12,2/100 000) a může v roce 2015 překročit 1 400 dispenzarizovaných [4].

Stále platí, že pouze úplné chirurgické odstranění nádoru je jedinou efektivní léčebnou metodou nemocných s karcinomem pankreatu.

Pankreatický karcinom je neobyčejně agresivně probíhajícím onemocněním a pětileté přežití osob s pankreatickým karcinomem nepřesahuje 5,0 %. Jestliže se však zdaří úplná resekce nádoru, jsou odstraněny lymfatické uzliny a linie operačního řezu je bez průkazu nádorových buněk, stoupá pětileté přežívání až na 41 %.

Protože plošný screening pankreatického karcinomu u asymptomatických jedinců je stále jednou z temných oblastí gastroonkologie, soustředí se pozornost pankreatologů na identifikaci rizikových faktorů a rizikem pankreatického karcinomu ohrožených osob.

Mezi tyto rizikové faktory patří rodinná anamnéza pankreatického karcinomu, tzv. family pancreatic cancer [5], skupina hereditárních chorob [6], se vznikem pankreatického karcinomu úzce spojených [7–9]. Rizikovým faktorem pankreatického karcinomu se zdá být rovněž diabetes mellitus [10–13], obezita [14,15,21], chronická pankreatitida nehereditární [16], intraduktální papilární mucinózní neoplazie [17–20] a nepochybným rizikovým faktorem je životní styl – kouření a stravovací zvyklosti.

Lze předpokládat, že jestliže je u osob s více než jedním z výše uvedených rizikových faktorů v rámci systematické dispenzarizace a při intervalu jedenkrát ročně provedeno vyšetření endosonografické a/nebo CT vyšetření pankreatu, naskýtá se reálná šance diagnostikovat iniciační stadia nemoci, a tím chirurgicky resekovatelné formy pankreatického karcinomu [11,22,23].

Anamnestické údaje

Tzv. rodinná forma pankreatického karcinomu (family pancreatic cancer) je definována jako výskyt pankreatického karcinomu nejméně u dvou členů rodiny v přímém příbuzenském vztahu s nemocným, u kterého byl diagnostikován pankreatický karcinom. Přibližně 4–8 % pacientů s pankreatickým karcinomem má rodinou zátěž karcinomem. Riziko jeho vzniku u této skupiny osob je 13krát vyšší než u běžné populace [5,24].

Neobyčejně významnou skupinou z pohledu rizika vzniku pankreatického karcinomu je skupina hereditárních chorob, mezi které patří hereditární forma pankreatitidy [6,25], Peutz-Jeghersův syndrom [7], familiární adenomatózní polypóza, ale i vzácná familiární melanoma mole [8]. Všechna tato onemocnění bývají označována jako **hereditární** syndrom pankreatického karcinomu.

Vyšetřili jsme v průběhu dvou let (2010–2011) skupinu osob s některými výše uvedenými nemocemi (tab. 1) a identifikovali ve všech případech chirurgicky řešitelná stadia pankreatického karcinomu.

Diabetes mellitus

Existuje řada studií prokazujících vztah mezi pankreatickým karcinomem a diabetes mellitus [11,12]. Dle epidemiologických studií je riziko vzniku pankreatického karcinomu u osob s diabetem 1,85–2,12krát vyšší než u populace bez diabetu. Metaanalýza Calleho et al z roku 1998 prokázala u osob s trvalým diabetem déle než pět let relativní riziko vzniku pankreatického karcinomu 2,1krát vyšší než tomu bylo u populace bez diabetu [11]. Ogawova prospektivní studie z roku 2002 sledovala pomocí ERCP osoby s diabetes mellitus, který vznikl a byl diagnostikován po 50. roce věku [26]. U této selektované skupiny osob byly prokázány abnormality nejen v hladinách sérové glukózy, ale i zvýšené hladiny pankreatických enzymů a nádorových markerů. Celková incidence pankreatického kar-

Tab. 1. Soubor osob s rizikem pankreatického karcinomu.

	Počet rodin	Počet členů rodin
Peutz-Jeghersův syndrom	4	14
familiární polypóza	3	7
hereditární pankreatida	9	24
rodinná anamnéza pankreatického karcinomu	1	6
Diagnóza pankreatického karcinomu za 24 měsíců	• 1 IPMN • 1 adenokarcinom • 1 plicní karcinom	

IPMN – intraduktální papilární mucinózní neoplazie

cinomu u této skupiny byla 7,4. Ve skupině 105 osob, kdy diabetes mellitus byl diagnostikován dříve než tři roky před vznikem karcinomu pankreatu, byla incidence 3,8 %, avšak u osob, kdy interval mezi diagnózou diabetu a diagnózou karcinomu nebyl delší než tři roky, byla incidence 13,7 %. V retrospektivní studii Trny et al byl diabetes přítomen u 35,2 % pitvaných pacientů s karcinomem pankreatu [27]. Řada studií prokázala, že zřejmě významnou roli v karcinogenezi pankreatu hraje vysoká hladina krevního cukru v době lačnění, podobně jako vysoká hladina inzulinemie a inzulinová rezistence [28,29]. Hyperinzulinemie nejen může iniciovat vznik nádoru, ale ovlivňuje i jeho progresi.

Obezita

Obezita a obecně excesivní nadváha patří mezi další rizikové faktory indukce pankreatického karcinomu a nejen pankreatického karcinomu [30,31]. Velká studie provedená v Japonsku z roku 2007 [15] prokázala u osob s BMI 30,0 až 3,5krát vyšší riziko vzniku karcinomu u mužů a i další studie tyto nálezy potvrdily [14,15].

Chronická pankreatitida

Chronický zánět patří mezi významné rizikové faktory v karcinogenezi pankreatu [32,33]. Toto tvrzení platí již od poloviny 19. století, kdy tento postulat poprvé vyjádřil německý patolog Virchow. V dalších letech toto bylo řadou autorů potvrzeno, a to nejen pokud jde o karcinom pankreatu, ale známá je souvislost mezi infekcí *Helicobacter pylori* s gastritidou a žaludečním karcinomem, refluxní ezofagitidou a karcinomem jícnu nebo bylo popsáno riziko karcinomu tlustého střeva u osob s dlouhodobě probíhající extenzivní formou nespecifického střevního zánětu.

Relativní riziko karcinomu pankreatu u osob s chronickou pankreatitidou je až 8–16krát vyšší oproti běžné populaci [16], v japonské studii je toto riziko dokonce 20krát vyšší.

Hereditární pankreatitida je dnes exaktně identifikována jako autozomálně dominantní onemocnění, kde základním mechanismem vzniku mutace genu pro kationický trypsinogen na chromozomu 7q35. U této formy pankreatitidy je riziko vzniku pankreatického karcinomu velmi vysoké, a to 60krát vyšší riziko než u běžné populace [6].

Intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN) – typ postihující sekundární větve pankreatického vývodu – je spojena s nálezem synchronního nebo metachronního pankreatického karcinomu. Výskyt je nejčastěji u vyšších věkových skupin, obvykle po 60. roce života. Nálezu IPMN je třeba věnovat velkou pozornost, protože doba progresu do malignity je poměrně krátká, navíc se často jedná o formu carcinoma in situ. Cytologické vyšetření pankreatické šťávy je důležitým vyšetřením, přinášejícím zásadní diagnostickou informaci. Na IPMN je třeba pomyslet i u malých pankreatických cystických útvarů, jejichž průměr není větší než 1,0 cm [18,20]. Časná diagnostika je prakticky vždy indikací k chirurgickému řešení.

Životní styl (tzv. environmentální toxiny)

V současné době je dostatek důkazů o významu kouření při vzniku pankreatického karcinomu [34,35]. U kuřáků je až třikrát vyšší riziko vzniku pankreatického karcinomu oproti nekuřákům a zřejmě existuje přímý vztah mezi dobou kouření a množstvím cigaret za den. V naší prospektivní studii jsme potvrdili, že u kuřáků s diabetem je kouření nezávislým rizikovým faktorem vzniku malignity [36].

Již ne tak jednoznačná data jsou o vztahu alkoholu a pankreatického karcinomu, pravděpodobně se bude jednat o roli zprostředkovanou, kdy alkohol indukuje vznik chronické alkoholické pankreatitidy a ta je rizikovým faktorem karcinomu [35,37]. Nebyl prokázán jednoznačný vztah mezi karcinomem pankreatu a pitím kávy [38,39].

Závěr

Karcinom pankreatu patří z pohledu epidemiologických dat k nádorům zvláště agresivním, kdy navíc současně diagnostické možnosti a efektivní terapie často selhávají. Není stále dostatečná senzitivita a specifita diagnostiky časných stadií nemoci, a tak v době, kdy přichází nemocný se svými subjektivními potížemi, je většinou diagnostikován již stav pokročilý, radikálním chirurgickým výkonem neřešitelný.

Bohužel ani screening pankreatického karcinomu prakticky neexistuje, a tak jako slibné se jeví aktivní vyhledávání a identifikace rizikových faktorů u osob ohrožených karcinomem pankreatu. Tento přístup ovšem v první řadě vyžaduje výše uvedené rizikové faktory znát a systematicky pak vyšetřovat jejich nositele a jejich rodiny. V současné době zahájená multicentrická mezinárodní studie CAPS je právě tímto směrem zaměřena. Bez nadsázky lze říci, že čas na aktivní formy využití různých modifikací screeningu pankreatického karcinomu, zaměřených na diagnostiku časných stadií onemocnění, nastal.

Literatura

1. IARC. Globocan 2008. Lyon: IARC. <http://globocan.iarc.fr/>.
2. ÚZIS. Novotvary 2009 ČR. ÚZIS ČR 2012.
3. Dítě P, Geryk E. Trends of primary and subsequent cancers of gastrointestinal tract in Czech population, 1976–2005. *Dig Dis* 2010; 4: 1–13.
4. Konečný M, Geryk E, Kubiček P et al. Prevalence nádorů v České republice, 1989–2005–2015. Brno: PFF MU 2008.
5. Yamaguchi K, Kinoshita H, Hokazono K et al. Familial pancreatic cancer: report of one Japanese family. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 434–437.
6. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 1999; 880: 201–209.
7. Latchford A, Greenhalf W, Vitone LJ et al. Peutz-Jeghers syndrome and screening for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1446–1455.
8. Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL). High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006; 66: 9818–9828.
9. Lynch HT, Brand RE, Lynch JF et al. Hereditary factors in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 12–31.
10. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A et al. Type-II diabetes and pan-

- creatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076–2083.
11. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C et al. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 403–410.
 12. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504–511.
 13. Platts J. Insulin therapy and cancer risk in diabetes mellitus. *Clin Med* 2010; 10: 509–512.
 14. Bracci PM. Obesity and pancreatic cancer: Overview of epidemiologic evidence and biologic mechanism. *Mol Carcinog* 2012; 51: 53–63.
 15. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A et al. JACC Study Group. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort. *Int J Cancer* 2007; 120: 2665–2671.
 16. Whitcomb DC, Pogue-Geile K. Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 663–678.
 17. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T et al. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatol* 2002; 2: 484–490.
 18. Nakaizumi A, Tanaka S, Oshikawa O et al. Branch duct type IPMN concomitant with usual invasive ductal carcinoma. *Tan to Sui* 2002; 23: 1013–1019.
 19. Tada M, Kawabe T, Arizumi M et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1265–1270.
 20. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008; 57: 1561–1565.
 21. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–1638.
 22. Polesel J, Talamini R, Negri E et al. Dietary habits and risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 493–500.
 23. Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Intern Med* 2007; 46: 109–113.
 24. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Lagendijk MA, Lamers CB et al. Surveillance for familial pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003; 239: 94–99.
 25. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC et al. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001; 286: 169–170.
 26. Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002; 94: 2344–2349.
 27. Trna J, Dítě P, Adamcová M et al. Diabetes Mellitus in Pancreatic Cancer Patients in the Czech Republic – Sex Differences? *Exp Diab Res* 2012; přijato do tisku.
 28. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294: 2872–2878.
 29. Call R, Griemley M, Cadwallader L et al. Insulin-carcinogen or mitogen? Preclinical and clinical evidence from prostate, breast, pancreatic and colorectal research. *Postgrad Med* 2010; 122: 158–165.
 30. De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y et al. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 343–345.
 31. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: a metaanalysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007; 120: 1993–1998.
 32. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ et al. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 937–941.
 33. Reuter S, Gusta SC, Chaturvedi MM et al. Oxidative stress, inflammation and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 1603–1616.
 34. Gallicchio L, Kouzis A, Genkinger JM et al. Active cigarette smoking, household passive smoke exposure, and the risk of developing pancreatic cancer. *Prev Med* 2006; 2: 200–205.
 35. Yadav D, Hawes RH, Brand RE et al. Whitcomb DC; North American Pancreatic Study Group. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1035–1045.
 36. Dítě P, Trna J, Bělobrádková J et al. Pankreatický karcinom – vztah k diabetes mellitus a kouření. *Vnitř Lék* 2011; 57: 159–162.
 37. Tramacere I, Scotti L, Jenab M et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose risk relation. *Int J Cancer* 2010; 126: 1474–1486.
 38. Nishi M, Ohba S, Hirata K et al. Dose-response relationship between coffee and the risk of pancreas cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1996; 26: 42–48.
 39. Gullo L, Pezzili R, Morselli-Labate AM. Italian Pancreatic Cancer Study Group. Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. *Pancreas* 1995; 11: 223–229.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

www.osu.cz

e-mail: petr.dite@osu.cz

Doručeno do redakce: 17. 5. 2012