

Diagnostika pankreatobiliárnych tumorov

doc. MUDr. Peter Makovník, CSc.¹, MUDr. Juraj Májek, PhD.²

¹Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

²Národný onkologický ústav, Bratislava

Karcinómy pankreasu a žľových ciest nie sú najčastejšie nádory gastrointestinálneho traktu, ale sú závažné veľmi zlou prognózou. Oba nádory sú u väčšiny pacientov diagnostikované v pokročilom štádiu. Rozvoj zobrazovacích metód prináša zlepšovanie diagnostiky najmä v oblasti magnetickej rezonancie a lineárnej endoskopickéj ultrasonografie. Veľká nádej pri diagnostike sa vkladá do molekulárnych genetických markerov.

Kľúčové slová: karcinóm pankreasu, cholangiokarcinóm, K-ras, MRCP, EUS.

Diagnosis of pancreatobiliary tumors

Even though they are not common gastrointestinal tumors, cancers of pancreas and biliary tract have poor prognosis. Both types of cancer are typically diagnosed at advanced stage. Advances in imaging techniques helps in diagnosis; especially in magnetic resonance imaging and linear endoscopic ultrasound. Molecular genetic markers are potential diagnostic tools with great promise for the future.

Key words: pancreatic cancer, cholangiocarcinoma, K-ras, MRCP, EUS.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(3): 156–159

Úvod

Karcinóm pankreasu (KP) je ochorenie s mimoriadne zlou prognózou. Zásľuhou pokroku v chirurgii je 5-ročné prežitie do 4 % (2). V najlepších svetových centrách sa dosahuje prežitie 5 rokov u 20 % operovaných pacientov. Avšak väčšina pacientov je pri stanovení diagnózy inoperabilná. Roku 2007 bolo do Národného onkologického registra SR nahlásených 608 mikroskopicky potvrdených nových prípadov KP, z toho 331 u mužov a 277 u žien. Pomer muži – ženy je 1,2 : 1 (1). Od roku 1955 sa celoeurópsky zaznamenáva mierny nárast ochorení, v SR je tento nárast výraznejší. Výskyt ochorenia narastá od 40. roku života s maximom u 70- až 74-ročných. V USA má čierna rasa o 50 % vyššiu

incidenciu ako iné rasy. Slovensko je v štatistike štandardizovanej incidencie na poprednom mieste vo svete (tabuľka 1).

Karcinóm žľových ciest má podobne ako karcinóm pankreasu veľmi zlú prognózu. Je to zriedkavý karcinóm, v roku 2007 bolo do Národného onkologického registra SR nahlásených 127 mikroskopicky potvrdených cholangiokarcinómov, 59 u mužov a 68 u žien (karcinómov žľučníka bolo 212, z toho 44 u mužov a 168 u žien) (1).

Patologická anatómia a etiopatogenéza

Nádory pankreasu sa rozdeľujú podľa bunkového pôvodu na exokrinné a endokrinné. Endokrinné nádory vychádzajú napr. z Langerhansových ostrovčekov, tvoria asi 5 % nádorov pankreasu, exokrinné nádory (95 % zo všetkých) pochádzajú z dukálného epitelu, z acinárnych buniek, z lymfatického tkaniva alebo zo spojivového tkaniva. Najčastejší je karcinóm z dukálnych buniek. Menej časté sú acinárne nádory (1 %) a veľmi zriedkavé sú neepitelové nádory ako sarkómy a lymfómy. Cystické nádory majú výskyt menej ako 5 %, z malígnych nádorov sú to – mucinózne a serózne cystadenokarcinóm a intraduktálna papilárna mucinózna neoplázia. Asi 75 % nádorov vyrastá v hlave pankreasu, 15 – 20 % postihuje telo a 5 – 10 % chvost.

Prekancerózne lézie KP sú **pankreatická intraduktálna neoplázia – PanIN** (najčastejšia) a menej časté intraduktálna cystická neoplázia a mucinózna cystická neoplázia. PanIN je vyklenutá alebo plochá neinvazívna neoplázia. Stupňuje sa od PanIN-1 až PanIN-3, morfológicky sa bunky

menia s pribúdajúcimi abnormalitami najmä na jadre, narastajú mitózy a nekrózy. Časová súvislosť medzi PanIN-1 až PanIN-3 sa udáva v rokoch, ale premena z PanIN-3 na invazívny karcinóm je rýchla (20). Invazívny karcinóm metastázuje najprv do regionálnych lymfatických uzlín, potom do heparu a menej zvyčajne do pľúc. Lokálna progresia nádoru môže postihovať okolité orgány ako duodenum, žalúdok, kolon, retroperitoneum a môže pokračovať ako peritoneálny rozsev s ascitom. Hematogénne metastázy na iné miesta sú možné, ale zriedkavejšie.

Viac ako 90 % **cholangiokarcinómov** sú adenokarcinómy, zriedkavo sa môžu vyskytnúť sarkómy, lymfómy a squamocelulárne karcinómy. Rozdeľujú sa na sklerotizujúce, nodulárne a papilárne typy. Najčastejší je sklerotizujúci typ sprevádzaný intenzívnou dezmoindnou reakciou, spôsobujúcou tvrdosť tkaniva. Tieto tumory sa veľmi ťažko stentujú. Cholangiocelulárne karcinómy sa rozdeľujú na intrahepatálne (6 %), perihilárne (67 %) a distálne (27 %). Perihilárny typ (Klatskinov tumor) klasifikujeme podľa Bismutha na štyri typy: I. postihnutie ductus hepaticus communis do 2 cm od bifurkácie, II. postihnutie bifurkácie, III. šírenie na ľavý (a) alebo pravý (b) ductus hepaticus po prvú sekundárnu vetvu, IV. postihnutie oboch hepatikov po sekundárne vetvenie. Primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) je najčastejšia prekanceróza. U 10 % – 36 % pacientov s PSC sa vyvinie cholangiokarcinóm. Ďalšou prekancerózou sú choledochálne cysty a v tropických krajinách aj postihnutie parazitmi *Opisthorchis viverrini* a *Clonorchis sinensis*. Cholelitiáza sa nepovažuje pri karcinóme žľových ciest za prekancerózu na rozdiel od karcinómu žľučníka. (Pri karcinóme

Tabuľka 1. C25 – Karcinóm pankreasu, Porovnanie incidencie, prepočet na svetový štandard (ASR-W) 2008, <http://www.svod.cz>

1	Arménsko	10
2	Česká republika	9.7
3	Maďarsko	9.6
4	Izrael	9.6
5	Uruguay	8.5
6	Dánsko	8.2
7	Fínsko	8.2
8	Slovinsko	8
9	Slovensko	8
10	Japonsko	7.9
11	Albánsko	7.9
12	Luxembursko	7.8
13	Rakúsko	7.7
14	Bulharsko	7.6
15	Rumunsko	7.5

žlčníka má 75 % pacientov cholecystitídu, ale len 0,3 % – 3 % pacientov s cholecystitídou dostane karcinóm. Porcelánový žlčník má výskyt karcinómu v 10 % – 25 % (2).

Karcinogéza

Pri karcinogéze všetkých nádorov ide o komplex udalostí v bunke na podklade akumulácie genetických mutácií. Mutácia v **protoonkogéne K-ras** zvyčajne v kodóne 12 sa nachádza už vo včasnom štádiu karcinogézy KP. K-ras mutáciu možno identifikovať aj pri mnohých benígnych nádoroch a pri KP sa zisťuje v 80 % – 95 % (2, 3). Mutáciou sa K-ras mení na onkogén, ktorého abnormálny proteínový produkt získava schopnosť neobmedzenej mitogenetickej signálnej transdukcie. **Tumorový supresorový gén p16** umiestnený na chromozóme 9p kóduje proteín, ktorý slúži ako inhibítor cyklín-dependentnej kinázy. Mutácia vedie k strate reštriktívneho účinku tohto proteínu na bunkový rast. Táto mutácia sa vyskytuje pri KP v 80 % – 90 %. Pri familiárnom melanóme sa vyskytuje ako zárodočná mutácia. **Tumorový supresorový gén p53** je na chromozóme 17p. Normálny gén kóduje proteín, ktorý brzdí rast a proliferáciu buniek. Jeho mutáciu nachádzame pri 75 % karcinómov pankreasu. **Tumorový supresorový gén DCPC4** je na chromozóme 18q, jeho funkciu je podpora diferenciácie buniek a spomalenie rastu buniek cestou TGF- β (transformujúci rastový faktor). Výskyt mutácie pri karcinóme pankreasu je v 50 % (2, 3).

Hereditárne formy KP

Menej často nachádzané mutácie sa týkajú zvyčajne **hereditárnych foriem karcinómu pankreasu**, ktorých je asi 10 % zo všetkých. Ide o mutácie **STK11 génu** pri Peutzovom Jegersovom sy, **BRCA2** pri familiárnom karcinóme prsníka, **PRSS1, SPINK1, CFTR** pri chronickej hereditárnej pankreatitíde a mukoviscidóze, **DKN2 génu** pri familiárnom atypickom mole a melanómovom syndróme. **MLH1, MSH2, MSH6** pri hereditárnom nepolypóznom kolorektálnom karcinóme, **APC gén** pri familiárnej adenomatóznej polypóze, **gén VHL** pri von Hippel-Lindau syndróme, **gén ATM** pri ataxia-telangiectasia a **TP 53** pri Li-Fraumeniho syndróme. Pri všetkých týchto syndrómoch je zvýšený výskyt karcinómu pankreasu v porovnaní so sporadickým výskytom.

Asociácie karcinómu pankreasu s ochoreniami a expozíciami

Chronická pankreatitída zvyšuje riziko vzniku karcinómu pankreasu až 26-násobne (21). Akútna pankreatitída býva prítomná pri prvotnej

diagnostike karcinómu len v malom počte pacientov. Pre **diabetes mellitus** a karcinóm pankreasu sa udávajú dve spojenia. Jednak ako predispozičný faktor na vznik, ale najmä ako jeden z možných prvých príznakov novovzniknutého karcinómu. Asociácia týchto dvoch ochorení je kontroverzná, využitie v diagnostike karcinómu pankreasu ako markera je sporné, i keď podľa niektorých štúdií má karcinóm pankreasu až v 70 % prítomnú poruchu glukózovej tolerancie (4). Podľa niektorých štúdií je vyšší výskyt karcinómu pankreasu v súvislosti s vredovou chorobou. A to u operovaných pacientov aj po **resekčných výkonoch** aj po **vagotómiách**. V štúdiu Lua (5) našli o 50 % vyššie riziko vzniku karcinómu pankreasu u operovaných ako u bežnej populácie. Najviac sa toto zvýšené riziko dáva do súvislosti s hypotézou vzniku kancerogénov postupnosťou nitrity – nitráty – nitrozamíny v hypochlorhydrickom prostredí operovaného žalúdka. Iné štúdie však zvýšený výskyt nepotvrdili.

Diétne súvislosti a faktory životného prostredia

Všeobecne sa odhaduje, že asi 30 % faktorov zúčastňujúcich sa na úmrtnosti na rakovinu súvisí s diétou (6). V prospektívnej štúdiu z Fínska medzi 27 000 fajčiarov za 12 rokov vzniklo 163 karcinómov pankreasu. Autori našli zvýšenie rizika okrem fajčenia aj pri vysokom príjme **masla a nasýtených tukov** (7). V ďalších štúdiách sa zistilo signifikantné zvýšenie rizika pri vysokom príjme energie a hlavne **obezity**. V štúdiu Michauda (8) pri vyhodnotení podľa hmotnosti a fyzickej aktivity sa ukázalo, že BMI nad 30 má zvýšené riziko vzniku karcinómu pankreasu oproti BMI 23.

Vo väčšine štúdií **sa nezistilo zvýšenie rizika vplyvom alkoholu** (9).

Fajčenie – v štúdiu na britských lekároch so 40-ročným obdobím sledovania sa našiel karcinóm pankreasu v incidencii 16 u nefajčiarov, 23 u slabých fajčiarov a 35 u silných fajčiarov (10). V USA sa pokles v incidencii karcinómu pankreasu u mužov od r. 1960 dáva do súvisu so znížením fajčenia a, naopak, u žien, kde sa fajčenie zvýšilo, incidencia nepoklesla (11). Tabakový dym obsahuje niekoľkotisíc potenciálne kancerogénnych substancií. Pre jeden tabakovošpecifický nitrosamín 4-(metylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK) existuje experimentálny dôkaz prieniku cez placentu škrečkov s vývojom karcinómu exokrinného pankreasu (12).

Aspirín a NSAID – v metaanalýze 91 epidemiologických štúdií uverejnenej v r. 2005 autori dokumentovali protektívny účinok NSAID (primárne aspirínu a ibuprofenu) na karcinómy

pažeráka (73 %), kolonu (63 %), žalúdka (62 %), ovária (47 %), prsníka (39 %), prostaty (39 %) a pľúc (36 %). **Žiadny protektívny efekt sa nezistil pri karcinóme pankreasu, močového mechúra a obličiek** (13).

Symptomatológia

Klinická symptomatológia pri KP závisí od lokality tumoru. V čase stanovenia diagnózy bývajú prítomné v 40 % vzdialené metastázy, v 40 % lokálne pokročilé ochorenie a len 20 % pacientov je v I. štádiu choroby (operabilita v 15 – 20 %) (2). Výrazná strata hmotnosti v krátkom časovom rozpätí je jeden z najčastejších príznakov (v 70 – 90 %), typický pacient s karcinómom pankreasu udáva schudnutie 10 – 12 kg v čase stanovenia diagnózy. Rovnako častý príznak je bolesť brucha, pri postihnutí tela a chvosta pankreasu má typický charakter s vyžarovaním do chrbta. Bolesť je prejavom infiltrácie plexus coeliacus a mesentericus. Pri postihnutí hlavy pankreasu bolesť pacienti lokalizujú do epi- a mezogastria. Palpačná bolestivosť je prítomná v oblasti pupka, kde je možné nahmatať aj rezistenciu (v 25 %). Ikterus je jeden z najčastejších príznakov pri postihnutí hlavy pankreasu (75 % zo všetkých nádorov). Je spôsobený tumoróznou infiltráciou distálnej časti choledochu a sprevádzaný zvyčajnými symptómami obštrukčného ikteru, ako je svrbenie, tmavé sfarbenie moča a svetlé sfarbenie stolice. Ascites býva prítomný u 10 – 20 % pacientov. Poruchu glukózovej tolerancie má asi 20 % – 70 % pacientov s karcinómom pankreasu, výraznú poruchu exokrinnnej funkcie so steatoreou má menší počet pacientov. Prerastajúci karcinóm hlavy pankreasu do duodéna môže spôsobiť obštrukciu alebo masívne krvácanie a melénu.

Cholangiokarcinóm

Najčastejší prvý príznak je bezbolestný ikterus, nasleduje pruritus, strata hmotnosti a bolesť brucha. Teda podobné príznaky ako pri karcinóme hlavy pankreasu.

Diagnostika

Laboratórne vyšetrenie

Základné laboratórne vyšetrenie je pre biliopankretické nádory nešpecifické. Pacienti s obštrukčným ikterom majú zvýšený celkový aj konjugovaný bilirubín, vysoké hodnoty GMT a ALP a mierne zvýšené AST a ALT. Amyláza a lipáza bývajú zvýšené nielen v spojitosti s akútnou pankreatitídou, ale bývajú zvýšené aj u jednej štvrtiny až polovice pacientov. Pri pokročilej chorobe sú zmenené parametre malnutricie,

napr. znížený albumín. Najvýznamnejší tumorový marker pre KP je **CA 19-9** (karbohydrátový mucínový antigén), ktorý sa nachádza na cirkulujúcich mucínoch karcinomatózných pacientov. Normálne sa nachádza aj vnútri buniek biliárneho traktu, a tak býva zvýšený aj pri biliárnych ochoreniach, najmä pri obštrukčnom iktere. Pri absencii ikteru sú hladiny okolo 100 (norma 35) vysoko suspektné pre karcinóm pankreasu. Výška hladiny súvisí s veľkosťou tumoru. Malé tumory nemajú zvýšené hladiny a hodnotu nad 300 majú už zvyčajne inoperabilné tumory. Asi 10 % pacientov s pokročilým tumorom má hladinu CA 19-9 nízku. Ide o pacientov s negatívnou krvnou skupinou Lewis, ktorí nie sú schopní syntetizovať CA 19-9. Zvýšené hladiny u asymptomatických pacientov sú vo veľkej miere falošne pozitívne. V kórejskej štúdií (14) zistili u 70 940 asymptomatických osôb 1 603 pozitívnych CA 19-9 (1,4 %), ale len štyria mali karcinóm pankreasu (0,005 %). Vo včasnej diagnostike CA 19-9 nemá významnú úlohu, používa sa predovšetkým na sledovanie pacientov po liečbe. Karcinoembryonálny antigén **CEA** je zvýšený pri KP aj cholangiokarcinóme, podobne ako ďalšie onkomarkery nemá úlohu pri včasnej diagnostike. V oblasti tumorových markerov sa intenzívne skúma a do tejto oblasti sa vkladajú veľké nádeje. Ďalšia oblasť očakávaných objavov sú genetické testy, ktoré sa vyšetrujú v cytologických vzorkách z krvi, z pankreatickej šťavy alebo zo stolice. Dnes je možné vyšetřovať napr. gény K-ras, p53, p16, DPC4 a ďalšie.

Sonografia

Transabdominálna sonografia je najprístupnejšia a najlacnejšia zobrazovacia metóda. Senzitivita a špecificita sa v literatúre udáva v širokých medziach od 40 % – 100 %. Obmedzeniami sú hrubá brušná stena, plyn v črevách a závislosť od skúseností vyšetřujúceho. Karcinóm sa zobrazuje ako hypoechogénna neostro ohraničená masa, spoľahlivo sa zobrazujú metastázy v pečeni a sonografia umožňuje ich cielenú punkciu. **Endoskopická ultrasonografia (EUS)** je metóda silne dependentná od vyšetřujúceho a považuje sa za najsenzitívnejšiu metódu na odhaľovanie malých pankreatických tumorov (22). Lineárna sonda navyše umožňuje cielenú tenkoihlovú biopsiu zistenej masy v pankrease krátkou cestou cez stenu duodena. Pri punkcii pod CT hrozia implantačné metastázy do peritonea. EUS možno využiť aj na punkcie cholangiocelulárneho karcinómu v externých žľčových cestách.

Tabuľka 2. TNM klasifikácia exokrinného pankreasu podľa UICC 2009 7 th edition

T1 – nádor obmedzený na pankreas s najväčším rozmerom 2 cm
T2 – nádor obmedzený na pankreas s najväčším rozmerom viac ako 2 cm
T3 – nádor sa šíri mimo podžalúdkovej žľazy, ale bez postihnutia truncus coeliacus alebo a.mesenterica superior
T4 – nádor postihuje coeliakálnu os alebo arteria mesenterica superior
N0 – bez metastáz v regionálnych uzlinách
N1 – metastáza v jednej regionálnej uzline
M0 – vzdialené metastázy neprítomné
M1 – vzdialená metastáza
Štádiá
IA – T1N0M0, IB – T2N0M0, IIA – T3N0M0, IIB – T1-3N1M0, III – T4N0-1M0, IV – T1-4N0-1M1

Počítačová tomografia

CT je najdôležitejšie a najpresnejšie vyšetřenie na posúdenie operability. Zásluhou technologického pokroku sa zobrazenie neustále zlepšuje, multidetektorové CT dosahuje najjemnejšie zobrazenie. Pri karcinóme pankreasu sa využíva natívne zobrazenie a dynamické zobrazenie (DCT). DCT alebo dvojfázové kontrastné vyšetřenie sa snímkuje v arterialnej fáze, v portovenózne fáze a vo venózne fáze. Senzitivita DCT na určenie resekability sa udáva medzi 87 % – 93 % (23). CT je vynikajúca metóda na diagnostiku vzdialeného šírenia nádoru vrátane pľúcnych metastáz. CT sa využíva na cielenú punkciu pokročilých nádorov na histologické, resp. cytologické vyšetřenie pred chemoterapiou.

Magnetická rezonancia

Magnetická rezonancia (MRI) sa toho času používa ako doplnková metóda popri CT. K dispozícii sú kontrastné látky ako gadolínium, ktoré má podobné použitie ako jódomý kontrast pri CT. Špeciálne kontrasty ako mangafodipir s afinitou k hepatocytom robí MRI senzitívnejším na hepatické metastázy ako CT (24). V presnosti určenia operability MRI dosahuje podobné výsledky ako CT. Veľké nádeje sa vkladajú do magnetickorezonančnej cholangiopankreatikografie (MRCP). Táto metóda zobrazuje žľčovce cesty a pankreatický vývod ako ERCP, ale neinvazívne zásluhou prirodzenej tekutej náplne vývodov. Zlepšenie metódy prináša sekretínové MRCP. Intravenózne podaný sekretín stimuluje pankreas a zvýšený objem pankreatickej šťavy zlepšuje vizualizáciu hlavného aj bočných vývodov. Limitáciou pre MRI sú pacienti s magnetickými implantátmi, toto obmedzenie sa v poslednom čase výrazne znižuje zásluhou nových nemagnetických implantátov.

Tabuľka 3. TNM klasifikácia žľčových ciest podľa UICC 2009 7 th edition

Proximálny žľčovod, d. hepaticus sin., dx., communis
T1 – duktálna stena
T2a – presahuje duktálnu stenu
T2b – postihuje hepatálny parenchým
T3 – unilaterálne postihnutie v.porta alebo vetvy a.hepatica
T4 – postihnutie hlavného kmeňa v.porta alebo oboch
N1 – postihnutie regionálnych uzlín
Štádiá (Proximal) I – T1N0, II – T2a-bN0, IIIA – 3N0, IIIB – T1-3N1, IVA – T4A N0-1, IVB – T1-4N0-1 M1
Distálny žľčovod (distálne od odstupe cystiku))
T1 – duktálna stena
T2 – presahuje duktálnu stenu
T3 – postihnutie príslušných orgánov
T4 – postihnutie truncus coeliacus alebo a.mesenterica superior
N1 – regionálne uzliny
Štádiá (Distal)
IA – T1N0M0, IB – T2N0M0, IIA – T3N0M0, IIB – T1-3N1M0, III – T4N0-1M0, IV – T1-4N0-1M1

Pozitronová emisná tomografia (PET)

Senzitivita na diagnostiku malígneho procesu je vysoká, ale chyba jej anatomická presnosť CT, výhody oboch metód prináša fúzia obrazov z PET a CT. Toto vyšetřenie zmení manažment ochorenia u 16 % pacientov. K veľmi ťažkej diferenciálnej diagnostike medzi zápalovým tumorom pri chronickej pankreatitíde a karcinómom môže prispieť posúdenie viability v časovom odstupe niekoľkých hodín. Intenzita zobrazenia pri chronickej pankreatitíde klesá, ale pri karcinóme pretrváva (15).

ERCP

Endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia poskytuje RTG obraz kontrastnej náplne žľčovodu a pankreatického vývodu, indikuje sa pri obštrukčnom iktere. Pri KP je typicky prítomný príznak double duct sign – stenóza žľčového aj pankreatického vývodu.

Odber na histologické vyšetřenie pri cholangiokarcinóme sa robí kliešťami pod skiaskopickou kontrolou alebo kefkovým sterom na cytológiu. Obe metódy majú pomerne nízku senzitivitu, udáva sa okolo 30 % v kombinácii dosahujú úspešnosť do 70 %. Ďalšie zlepšenie ponúka tenkoihlová biopsia pod EUS (16, 17, 18). Nie u každého pacienta je snaha o získanie materiálu na histológiu nutnosťou. Histologickú diagnózu nepotrebujú pacienti jednoznačne indikovaní na chirurgický zákrok a tí, u ktorých sa nepokračuje rádioterapiou alebo chemoterapiou.

Skríning

Karcinóm pankreasu má pomerne nízku incidenciu a nehodí sa na skríning celej populácie. Terajšie úsilie sa sústreďuje na skupiny s vysokým rizikom. Ide o pacientov s hereditárnym pankreatickým karcinómom, s chronickou pankreatitídou a hereditárnou pankreatitídou (19). Ďalej rodiny s hereditárnymi syndrómami: Peutz-Jeghers, cystická fibróza, familiárna adenomatózna polypóza, hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm – Lynch II, familiárny atypický mnohočetný mole (névus) melanóm. O familiárnom karcinóme pankreasu sa hovorí pri postihnutí najmenej dvoch prvostupňových príbuzných alebo troch príbuzných, keď jeden má pod 50 rokov. Genetické syndrómy sú zodpovedné asi za 10 % všetkých karcinómov pankreasu. V tejto oblasti sa očakávajú výsledky prospektívnych štúdií a objavenie nových sérových markerov. Terajšie úsilie vedeckých tímov je sústredené na definovanie rizikových skupín na základe genetického vyšetrenia a ďalšie vyšetrenie týchto pacientov kombináciou sérových markerov a zobrazovacích metód. Najvýznamnejšie vyšetrovacie metódy sa ukazujú sekretinová MRCP, endoskopická ultrasonografia a multidetektorové CT. ERCP a vyšetrenie pankreatickej šťavy sa v tejto indikácii pravdepodobne opustí. Cieľom je vyhľadať prekancerózne lézie ako PanIN alebo včasné karcinómy menšie ako 1 – 2 cm s následnou chirurgickou liečbou. V súčasnosti nie je dokázaný benefit skríningu na úmrtnosť a ani nie sú k dispozícii záväzné odporúčania.

Záver

Diagnostika biliopankreatického karcinómu je komplexný postup vyžadujúci znalosť epidemiológie, patogenézy, genetiky, klinickej symptomatológie a interpretácie zobrazovacích metód.

Zlepšenie diagnostiky a posun k včasnejšiemu štádiu ochorenia prináša pokrok v zobrazovacích vyšetreniach, ktoré v posledných rokoch míľovými krokmi zlepšujú detaily zobrazenia. Sonografia

ako najdostupnejšia zobrazovacia metóda sa stáva súčasťou fyzikálneho vyšetrenia a absolvuje ju takmer každý pacient s podozrením na biliopankreatický tumor. Na stanovenie operability je potrebné zobrazenie CT alebo MRI. Pri použití oboch metód sa výsledky dopĺňajú. Určitým sklamaním je zatiaľ MRCP, zlepšenie sa očakáva od sekretinového MRCP. EUS dokáže zobraziť aj malé tumory a umožňuje tenkoihlovú biopsiu. ERCP je dôležitá diagnostická metóda najmä pre biliárne karcinómy, ale najväčší význam tejto metódy sa posúva do paliatívnej terapie.

V súčasnosti je ťažké diagnostikovať malý nádor alebo dokonca prekancerózu ako pankreatická intraduktálna neoplázia. Veľká nádej do budúcnosti sa vkladá do očakávaných objavov v oblasti genetickej diagnostiky, napr. vyšetrením na produkty mutovaných génov karcinómu v žlči, v pankreatickej šťave alebo najjednoduchšie v krvi pacienta. Ďalšia možnosť použitia genetiky je vyhľadanie jedincov so zvýšeným rizikom ochorenia, ktorým je možné ponúknuť systematický skríning.

Literatúra

1. Incidencia zhubných nádorov v SR 2007, www.nczisk.sk
2. DeVita V. et al. Principles & Practice of Oncology 2008, Lippincott Williams & Wilkins. 23 151 s.
3. Jones S, Zhang X, Parsons et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science 2008; 321:1801.
4. Yalniz M, Pour P. Diabetes mellitus: a risk factor for pancreatic cancer? Langenbecks Arch Surg 2005; 390: 66–72.
5. Luo J, Nordenvall C, Nyrén O, et al. The risk of pancreatic cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. Int J Cancer 2007; 120: 368–72.
6. Altaner Č. Biologické aspekty nádorového ochorenia. In: Kaušitz J, Altaner Č. Onkológia. Bratislava: Veda 2003: 659 s.
7. Stolzenberg-Solomon R, Pietinen P, Taylor P. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. Am J Epidemiol Vol. 2002; 155: 793–5.
8. Michaud D, Giovannucci E, Willett W et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA 2001; 286: 921–929.
9. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyrén O. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. Gut 2002; 51: 236–9.
10. Stevens R, Roddam A, Spencer E et al. Million women study collaborators. Factors associated with incident and fatal

pancreatic cancer in a cohort of middle-aged women. Int J Cancer 2009; 124: 2400–5.

11. Sponiello-Wang Z, Weitkunat R, Lee P. Systematic review of the relation between smokeless tobacco and cancer of the pancreas in Europe and North America. BMC Cancer 2008; 8: 356.

12. Schüller HM, Jorquera R, Reichert A, Castonguay A. Transplacental induction of pancreas tumors in hamsters by ethanol and the tobacco-specific nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. Cancer Res 1993; 53: 2498–501.

13. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). Oncol Rep. 2005; 13: 559–83.

14. Kim J, Lee K, Lee J. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 182–6.

15. Makaiová I. Miesto a prínos PET v onkologickej diagnostike, Onkológia 2006; 1: 29–32.

16. Májek J. Diagnostika karcinómu pankreasu. In: Bolješiková E, Májek J, Makovník P, Mlkvý P, Šálek T. Gastrointestinálna onkológia, Bratislava, Infoma Business Trading 2008: 275 s.

17. Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. Gastrointest Endosc 2004; 60: 390–6.

18. Ohshima Y, Yasuda I, Kawakami H et al. EUS-FNA for suspected malignant biliary strictures after negative endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy. J Gastroenterol 2011; 46: 921–8.

19. Bátorovský M. Hereditárna pankreatitída ako prekanceróza. Gastroenterol.prax 2009; 8: 82–84.

20. Recavarren C, Labow D, Liang J et al. Histologic characteristics of pancreatic intraepithelial neoplasia associated with different pancreatic lesions. Hum Pathol 2011; 42: 18–24.

21. Lowenfels A, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med 1993; 328: 1433–7.

22. Krishna S, Lee J. Endosonography in solid and cystic pancreatic tumors. J Interv Gastroenterol. 2011; 1: 193–201.

23. Klaus M, Mohr A, von Tengg-Kobligh H et al. A new invasion score for determining the resectability of pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography. Pancreatology 2008; 8: 204.

24. Sahani D, Kalva S, Fischman A et al. Detection of liver metastases from adenocarcinoma of the colon and pancreas: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. Am J Roentgenol. 2005; 185: 239–46.

doc. MUDr. Peter Makovník, CSc.

Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
pmakovni@ousa.sk

Ondřej Slabý, Marek Svoboda et al.:

MIKRORNA V ONKOLOGII

MikroRNA představují extrémně rychle rostoucí oblast molekulární biologie a poznatky o nich se již staly jedním ze základních stavebních kamenů nádorové biologie. Z tohoto postavení vyplývá i potenciální využití mikroRNA v klinické praxi, a to jak v diagnostice, tak v terapii nádorových onemocnění. To, že se jedná o reálné předpoklady, dokazuje i vstup prvních léčiv na bázi mikroRNA do klinických hodnocení.

První monografie na toto téma v naší literatuře přináší informace o základních principech biologie mikroRNA a metodách jejich studia, ale především systematicky zpracovává zapojení mikroRNA do patogenese hlavních skupin solidních a hematologických malignit, s užším zaměřením na využití mikroRNA jako biomarkerů v diagnostické a prediktivní onkologii a pro terapeutické účely. Monografii připravil kolektiv autorů, kteří mají s výzkumem mikroRNA praktické zkušenosti a své poznatky publikují v mezinárodních odborných časopisech.

Praha: Galén 2012, První vydání, ISBN 978-80-7262-587-1, 324 s.

Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz



www.galen.cz