

Incidence pankreatického karcinomu u osob s chronickou pankreatitidou

P. Dítě¹, I. Novotný¹, M. Přecechtělová¹, M. Růžička², A. Žáková¹, J. Trna¹, M. Hermannová³, A. Ševčíková¹

¹Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

²Departement of Surgery, Sheik Kalifa Medical City, Abu Dhabi, UAE

³I. patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

Souhrn: Úvod: Pankreatický karcinom patří mezi většinou pozdně diagnostikovaná onemocnění, screening pankreatického karcinomu přitom efektivně realizovatelný není, a proto je možným přístupem v diagnostice tzv. časného karcinomu žláz identifikace a systematické vyšetřování z pohledu vzniku pankreatického karcinomu u rizikových osob. Metodika: Od roku 1992 do roku 2005 jsme systematicky sledovali celkem 223 osob s diagnózou chronické pankreatitidy. Za toto 14leté období jsme ve sledovaném souboru, kromě klasických parametrů biochemických metod, endosonografie, CT vyšetření a ERCP vyšetření, sledovali počet vykouřených cigaret za rok a etiologicky alkoholickou formu chronické pankreatitidy. Byli označeni jedinci s pravidelným příjmem alkoholu více než 80 g alkoholu denně u mužů po dobu 5 let a 50 g alkoholu denně po dobu 5 let u žen a nemocné jsme rozdělili dle TIGARO klasifikace. Výsledky: Alkoholická etiologie byla prokázána u 73,1 % vyšetřených, ve 21,5 % se jednalo o chronickou obstrukční formu pankreatitidy a pouze ve 5,4 % jsme zařadili nemocné do skupiny idiopatické pankreatitidy. Karcinom pankreatu v terénu chronické pankreatitidy jsme našli u 13 osob (5,8%), u 3 nemocných chronickou pankreatitidou byl prokázán karcinom žaludku a u 1 ze sledovaných karcinom jícnu. Malignita pankreatu byla prokázána především u nemocných s alkoholickou formou pankreatitidy (4,5%). V intervalu 14 let zemřelo 11 osob, z toho v 8 případech v souvislosti s karcinomem pankreatu. Závěr: Pankreatický i mimopankreatický karcinom s lokalizací v gastrointestinálním traktu patří mezi závažné komplikace dlouhodobě probíhající chronické nehereditární pankreatitidy. Systematickou dispenzarizací osob s chronickou pankreatitidou je třeba proto provádět cíleně na časnou diagnostiku gastrointestinálních a pankreatických malignit.

Klíčová slova: chronická pankreatitida – pankreatický karcinom

Incidence of pancreatic carcinoma in persons with chronic pancreatitis

Summary: Introduction: Pancreatic carcinoma is one of the diseases which mostly fail to be diagnosed on a timely basis, and there is no way to effectively screen patients for pancreatic carcinoma either. An option for the diagnosis of the “early glandular carcinoma” therefore resides in identification and systematic screening of patients with risk of pancreatic carcinoma. Method: We monitored 223 patients with chronic pancreatitis on a systematic basis from 1992 to 2005. During this 14-year period, we monitored the number of cigarettes smoked per year in addition to standard parameters measured by biochemical methods, endosonography, CT and ERCP exams, and assigned the alcoholic form of chronic pancreatitis to patients consuming more than 80 g of alcohol per day on a systematic basis for more than 5 years in the case of men, and 50 g of alcohol per day in the case of women, and classed the patients according to the TIGARO classification. Results: Alcoholic etiology was proven in 73.1% of the examined patients, chronic obstructive form of pancreatitis was diagnosed in 21.5% of patients, and only 5.4% of patients were classified into the idiopathic pancreatitis group. Pancreatic carcinoma in the region of chronic pancreatitis was found in 13 patients (5.8%); stomach carcinoma was diagnosed in 3 patients with chronic pancreatitis, and oesophageal carcinoma in 1 patient of the total of patients monitored. Malignant pancreatic disease was diagnosed primarily in patients with alcoholic pancreatitis (4.5%). During the period of 14 years, 11 patients died, 8 of the deaths being associated with pancreatic carcinoma. Conclusion: Both pancreatic and extrapancreatic carcinoma in gastrointestinal location is a serious complication of protracted chronic, non-hereditary pancreatitis. Systematic identification and treatment of patients with chronic pancreatitis is therefore necessary for timely diagnosis of gastrointestinal and pancreatic malignancies.

Key words: chronic pancreatitis – pancreatic carcinoma

Úvod

Pankreatický karcinom patří mezi onemocnění, která jsou kvůli pozdní diagnostice charakterizována neuspokojivou prognózou. Jediné efektivní léčení onemocnění je chirurgická resekce nádoru, avšak resektabilních nádorů v době stanovení diagnózy nebývá více než 30%.

Protože neexistuje efektivní screening pankreatického karcinomu, jeví se vý-

znamným fakt, že některá původně benigně probíhající onemocnění a syndromy jsou rizikovými stavy, na jejichž základě se může pankreatický karcinom vyvinout.

Řada studií prokázala, že mezi takové stavy patří nejen hereditární pankreatitida [7,13], ale i chronická pankreatitida nehereditární [1,2,5,6]. Incidence chronické pankreatitidy

v České republice je 7,9 nově diagnostikovaných případů na 100 000 obyvatel za kalendářní rok. Nejčastěji se jedná o alkoholickou etiologii a nemocí jsou postiženi především muži [3].

V letech 1992–2005 jsme systematicky klinicky a laboratorně sledovali osoby s diagnózou chronické pankreatitidy a hodnotili u nich incidenci

Tab. 1. Charakteristika souboru vyšetřených osob s chronickou pankreatitidou.

		CAP	COP	CIP
pacient	223	163 (73,1%)	48 (21,5%)	12 (5,4%)
pohlaví – muži	148 (66,4%)	113	28	7
– ženy	75 (33,6%)	50	20	5
věk v době stanovení diagnózy		51,8 ± 9,4	64,2 ± 6,1	52,3 ± 5,8
dobu sledování		7,8 ± 4,9	6,4 ± 5,3	5,8 ± 1,6
kuřáci		104 (63,8%)	31 (64,5%)	5 (41,6%)
chirurgická léčba		81 (49,6%)	39 (81,2%)	1 (8,3%)
komplikace – kalcifikace		8 (53,9%)	4 (8,3%)	0 (0,0%)
– diabetes mellitus		81 (49,6%)	27 (52,1%)	4 (33,3%)
– bolest		158 (96,9%)	41 (85,4%)	6 (50,0%)
– portální hypertenze		23 (14,1%)	7 (14,6%)	1 (8,3%)
– malignita pankreatu		13 (7,9%)	3 (6,2%)	1 (8,3%)

pankreatického karcinomu v terénu chronické pankreatitidy.

Materiál a metody sledování

Celkem bylo po dobu 14 let sledováno 223 nemocných s chronickou pankreatitidou. U všech těchto osob byla stanovena diagnóza na základě změn morfologie žlázy, splňující diagnostická kritéria vyšetřením počítačovou tomografií, endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografií, endoskopickou sonografií a dle histomorfologie vyšetřením bioptického materiálu nebo vyšetřením resekátu pankreatické tkáně.

U všech osob zařazených do hodnoceného souboru byly získány údaje o kouření, jako kuřák byl hodnocen pacient kouřící denně více než 10 cigaret po dobu alespoň 5 let. Do skupiny chronické alkoholické formy chronické pankreatitidy byli zařazeni pravidelní pijáci alkoholu v denním množství 80 g u mužů a 50 g u žen po dobu alespoň 5 let. Nemocní byli rozděleni etiologicky dle TIGARO klasifikace [4], znamenána byla v průběhu doby sledování léčba chirurgická a v případě úmrtí sekční nález s určením příčiny úmrtí.

Výsledky

Charakteristiku vyšetřeného souboru ukazuje tab. 1. V souboru hodnocených osob převládali nemocní s alkoholickou etiologií onemocnění (73,1%).

U osob s chronickou alkoholickou pankreatitidou (CAP) v 63,8% jsme identifikovali pravidelné a dlouholeté kuřáky s průměrným denním kouřením 14 cigaret. Ve většině případů se jednalo o bolestivou formu onemocnění s řadou komplikací, z nichž zvláště časté byly u osob s CAP pankreatické kalcifikace (53,9%) a diabetes mellitus (49,6%), u skupiny s chronickou obstrukční formou (COP) byl častou komplikací diabetes mellitus (52,1%). U skupiny osob s idiopatickou formou nemoci (CIP) se převážně jednalo o pozdní formu onemocnění, která dlouho probíhala asymptomaticky, především stran břišních bolestí. Mezi jednotlivými hodnocenými skupinami chronické pankreatitidy není významný věkový rozdíl.

Ve sledovaném souboru osob jsme v průběhu 14letého sledování diagnostikovali v terénu chronické pankreatitidy pankreatický karcinom u 13 osob (5,8%). Diagnóza pankreatického karcinomu byla stanovena na základě vyšetření počítačovou tomografií, endoskopickou sonografií s cílenou biopsií nebo histologickým vyšetřením resekátů. Celkem jsme u sledovaného souboru našli malignitu gastrointestinálního traktu a pankreatu u 17 nemocných (7,6%).

U osob s idiopatickou formou nemoci nebyla prokázána pozitivita CFTR mutací ani genetické markery

hereditární pankreatitidy. U jednoho z nemocných byla diagnostikována autoimunitní forma chronické pankreatitidy a u tohoto nemocného se následně vyvinul pankreatický karcinom (původní biopsie pankreatu pod endosonografií prokázala změny ve smyslu autoimunitní formy pankreatitidy, nikoliv malignitu).

Interval mezi stanovením diagnózy chronické pankreatitidy a stanovením diagnózy pankreatického karcinomu byl 2–11 let. Z 13 osob s karcinomem pankreatu byli všichni nemocní kuřáci s denním průměrem více než 10 cigaret denně.

Tab. 2 ukazuje diagnostikovaná nádorová onemocnění u sledované skupiny osob s chronickou pankreatitidou. Karcinom pankreatu byl diagnostikován a histologicky ověřen u 10 osob s alkoholickou formou chronické pankreatitidy (4,5%), u 2 osob s formou pankreatitidy obstrukční a u 1 nemocného s autoimunitní formou nemoci. Z mimopankreatických malignit byla v průběhu sledování osob s chronickou pankreatitidou zjištěna malignita žaludku u 3 nemocných a karcinom jícnu u 1 z nemocných. Celkem 11 osob sledovaného souboru (4,9%) zemřelo na malignitu.

Příčiny úmrtí ukazuje tab. 3.

Z 13 diagnostikovaných karcinomů pankreatu v průběhu 14letého období zemřelo 8 osob (3,6%). Z těchto

Tab. 2. Pankreatický karcinom v terénu chronické pankreatitidy.

Diagnóza	Počet celkem	CAP muži	CAP ženy	COP muži	COP ženy	CIP muži	CIP ženy
karcinom pankreatu	13 (5,8 %)	7	3	1	1	1	0
karcinom žaludku	3 (1,3 %)	2	0	1	0	0	0
karcinom jícnu	1 (0,4 %)	1	0	0	0	0	0

Tab. 3. Příčiny úmrtí souboru osob s chronickou pankreatitidou.

Diagnóza	Průměrný věk	Počet osob
karcinom pankreatu	56,3 ± 5,1	8
karcinom jícnu	64,0	1
karcinom žaludku	54,8 ± 6,2	2

8 osob bylo 6 nemocných operováno a průměrná doba přežití činila 4,2 roku (1,6–6,9). Incidence mimopankreatického karcinomu s lokalizací v zažívacím traktu u osob s chronickou pankreatitidou našeho souboru byla výrazně nižší než v pracích japonských autorů (8,2%), ale srovnatelná s nálezy autorů z Evropy.

Diskuze

Chronická pankreatitida patří mezi rizikové faktory karcinomu slinivky břišní [5,8,9,11]. Zřejmě nejrozsáhlejší studie Löwenfelsova z roku 1993 [12] prokázala kumulativní riziko pankreatického karcinomu v terénu chronické pankreatitidy během 10letého sledovaného období 1,8%. Incidence pankreatického karcinomu u 170 osob s chronickou pankreatitidou ve studii Kamisawy et al [10] z roku 2007 činila 2,9%, což odpovídá starší studii Ammanna et al [19] a studii Löwenfela et al [14]. V naší studii jsme prokázali karcinom pankreatu u 13 osob (5,8%) ze souboru 223 osob dlouhodobě sledovaných s diagnózou chronická pankreatitida. Z těchto 13 osob se v 10 případech jednalo o osoby s alkoholickou etiologií pankreatitidy a převahou mužů oproti ženám (7 : 3). Interval mezi stanovením diagnózy chronické pankreatitidy a diagnózou karcinomu pankreatu byl 2–11 let s průměrem 6,2 roku. Všichni nemocní s karcino-

mem pankreatu byli kuřáci s denním průměrem více než 10 vykouřených cigaret.

Nález pankreatického karcinomu v terénu chronické pankreatitidy byl v naší studii srovnatelný s údaji ve studiích provedených na obyvatelstvu západní Evropy [11,15,16]. Chronická pankreatitida kromě pankreatického karcinomu bývá provázána výskytem mimo pankreatických karcinomů. V již zmíněné studii Löwenfela [14] byl mimopankreatický karcinom v souboru 2 015 nemocných s chronickou pankreatitidou prokázán v 7,9%. Studie publikované v letech 1987–2003, které se touto problematikou zabývaly, však popisují poměrně široký rozptyl procentuálního výskytu mimopankreatického karcinomu u osob s chronickou pankreatitidou, a to v rozmezí 5,2–12,2% [17–19]. Posuzujeme-li výskyt pouze karcinomu gastrointestinálního traktu u osob s chronickou pankreatitidou, je procentuální výskyt v evropských zemích 1,3% [14,18] oproti výskytu nádorů gastrointestinálního traktu v Japonsku, kde byl popsán výskyt u 8,2% osob s chronickou pankreatitidou [10], výrazně nižší. V naší studii jsme našli výskyt mimopankreatického karcinomu u osob s chronickou pankreatitidou u 4 osob (1,8%), z toho u 3 nemocných se jednalo o karcinom žaludku a v 1 případě o karcinom jícnu.

Za sledované období v našem souboru zemřelo 11 osob (4,9%), 8 zemřelo na pankreatický karcinom, 1 nemocný s diagnózou karcinom jícnu a 2 osoby pro karcinom žaludku.

Závěr

Z uvedených nálezů vyplývá, že nález pankreatického a extrapankreatického karcinomu stoupá významně u osob s chronickou pankreatitidou nonhere-ditární etiologie.

Incidence extrapankreatických karcinomů je významně vyšší v Japonsku než v Evropě, což lze vysvětlit např. genetickými odchylkami mezi evropskou a asijskou populací, faktory zevními a dietetickými. Toto však nic nemění na nutnosti pravidelné dispenzarizace osob s chronickou pankreatitidou, především z pohledu možnosti diagnostiky časných studií nejen pankreatického, ale i mimopankreatického karcinomu trávicího traktu.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/9255-03.

Literatura

1. Andrea-Sandberg A, Al Sharaf K, Halfstrom A. Chronic pancreatitis as a precancerous disease. In: Dervenis VG. Advances in pancreatic disease. G. Thieme Verlag 1996.
2. Deixonne B, Pingnodel C, Chazelet C et al. Small carcinomas of the pancreas with associated chronic pancreatitis. Two case reports. Eur J Surg Oncol 1989; 15: 265–270.
3. Dítě P, Starý K, Novotný J et al. The incidence of chronic pancreatitis in Czech Republic. Europ J Gastroent Hepatol 2001; 13: 749–750.
4. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682–707.
5. Ekblom A, Mc Laughlin JK, Karlsson BM et al. Pancreatitis and pancreatic cancer:

A population-based study. J Natl Cancer Res Ind 1994; 86: 625–627.

6. Evans JD, Morton DG, Neoptolemos JP. Chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. Postgrad Med J 1997; 73: 543–548.

7. Finch MD, Howes N, Ellis I et al. Hereditary pancreatitis and familial pancreatic cancer. Digestion 1997; 58: 564–569.

8. Gold EB, Cameron JL. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. N Engl J Med 1993; 828: 1485–1486.

9. Kalopathaki V, Tzonou A, Hsieh CS et al. Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus and cholelithiasis as risk factor for pancreatic carcinoma. Cancer Causes Control 1993; 4: 375–382.

10. Kamisawa T, Tu Y, Egawa T et al. The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis. Hepato-gastroenterology 2007; 54: 1579–1581.

11. Karlson BM, Elholm A, Josefsson S et al. The risk of pancreatic cancer. Following

pancreatitis: an association due to confounding? Gastroenterology 1997; 113: 587–592.

12. Löwenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Engl J Med 1993; 828: 1433–1437.

13. Löwenfels AB, Maisonneuve P, Di Magno EP et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. J Nat Cancer Ind 1997; 89: 442–446.

14. Löwenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1467–1471.

15. Malka D, Hammel P, Maire F et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. GUT 2002; 51: 849–852.

16. Thuluvath PJ, Imperio D, Nair S et al. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 159–165.

17. Rocca G, Gaia E, Iuliano R et al. Increased incidence of cancer in chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 175–179.

18. Hansen TH, Larsen M, Christensen E et al. Chronic pancreatitis and extrapancreatic cancer. A retrospective study among 181 patients with chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 1995; 18: 235–239.

19. Ammann RW, Knoblauch M, Mohr P et al. High incidence of extrapancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1980; 15: 393–399.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: pdite@med.muni.cz

Doručeno do redakce: 9. 9. 2008

Přijato po recenzi: 23. 10. 2008

www.geriatrickarevue.cz