

Rizikové faktory vzniku karcinomu pankreatu

Karcinom pankreatu patří k nejzávažnějším maligním onemocněním vzhledem k tomu, že křivka mortality těsně kopíruje křivku incidence u tohoto onemocnění. Navzdory pokrokům v systémové onkologické léčbě a nově dostupným postupům diagnostické terapie pětileté přežití pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu stále nedosahuje ani 5 % (SEER, USA). V případě dobrého klinického stavu pacienta s lokálně pokročilým či metastatickým karcinomem pankreatu lze v dnešní době s využitím moderních chemoterapeutických protokolů dosáhnout mediánu celkového přežívání 14–18 měsíců (6).

V případě časných stadií lze u pacientů s resekabilním tumorem dosáhnout komplexní onkochirurgickou léčbou pětiletého přežití okolo 30 % (7, 8).

Existuje celá řada rizikových faktorů, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu (Tab. 1) (9, 10):

- **Věk** – riziko vzniku karcinomu pankreatu se výrazně zvyšuje s narůstajícím věkem.
- **Kouření** – představuje nejvýznamnější ovlivnitelný rizikový faktor. U kuřáků je riziko vzniku karcinomu pankreatu 2–3× vyšší než u nekuřáků (11).
- **Chronická pankreatitida** – chronický zánět slinivky břišní významně zvyšuje riziko karcinomu pankreatu, přičemž kumulativní riziko po 20 letech trvání chronické pankreatitidy se odhaduje přibližně na 4 % (12).
- **Obezita** – zvýšený index tělesné hmotnosti (BMI) je spojován s vyšším rizikem vzniku karcinomu pankreatu, pravděpodobně v důsledku inzulinové rezistence a přetrvávajícího chronického zánětu.
- **Rodinná anamnéza a genetická predispozice** – přibližně u 5–10 % pacientů s diagnózou karcinomu pankreatu byla uváděna pozitivní rodinná anamnéza na toto maligní onemocnění. Důležité postavení mají i genetické mutace spojené se zvýšeným rizikem KP (mutace genů BRCA1/2, PALB2, CDKN2A, STK11, ATM, Lynchův syndrom a Familiární adenomatózní polypóza) (13, 14).
- **Alkohol** – nadměrná dlouhodobá konzumace alkoholu (více než 15 g/den u žen nebo více než 30 g/den u mužů) významně zvyšuje riziko tvorby karcinomu pankreatu. Relativní riziko vzniku maligního onemocnění narůstá o 3 % s každým dalším příjmem 10 g alkoholu denně (15).
- **Dieta** – zvýšená konzumace červeného a průmyslově zpracovaného masa spolu s nedostatečným příjmem ovoce a zeleniny může souviset s vyšším rizikem karcinomu pankreatu, nicméně dostupné důkazy nejsou průkaznější než u jiných rizikových faktorů.

Tab. 1. Rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu

Rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu (9–15)
Věk
Kouření
Chronická pankreatitida
Obezita
Rodinná anamnéza
Genetická predispozice
Alkohol
Dieta
Diabetes mellitus

Diabetes mellitus jako rizikový faktor pro vznik karcinomu pankreatu

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění charakterizované zvýšenou hladinou glykemie z důvodu nedostatečné sekrece inzulinu nebo jeho neúčinného působení (rezistence), případně kombinací obou těchto mechanismů.

Podle Americké diabetologické asociace (ADA) se dělí na několik kategorií (16):

- **Diabetes mellitus 1. typu** – jedná se o autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k destrukci beta-buněk pankreatu. To vede k absolutnímu deficitu inzulinu. Typicky se vyskytuje u jedinců v dětském věku či během dospívání, může se jednat ale i o LADA (latent autoimmune diabetes of adults), který se poprvé manifestuje v dospělém věku.
- **Diabetes mellitus 2. typu** – u tohoto onemocnění dochází k inzulinové rezistenci a relativnímu nedostatku inzulinu, který u dlouhodobého a pokročilého onemocnění může přejít až v absolutní nedostatek. S tímto typem diabetu se setkáváme u velké části pacientů v rámci metabolického syndromu – obézní pacienti s arteriální hypertenzí, dyslipidemií a již zmíněným diabetem 2. typu.
- **Gestační diabetes** – s tímto typem diabetu se setkáváme u těhotných pacientek, kdy u těhotných v 24. až 28. týdnu gravidity je proveden provokativní test oGTT (orální glukózový toleranční test).
- **Ostatní specifické typy diabetu** – do této skupiny řadíme 6 podtypů diabetu:
 - DM 3 A – genetický defekt beta-buněk pankreatu – MODY
 - DM 3 B – genetický defekt inzulinu
 - DM 3 C – při onemocnění exokrinní části pankreatu
 - DM 3 D – při endokrínopatiích (Cushingův syndrom, glukagonom)
 - DM 3 E – léky indukovaný (glukokortikoidy, thiazidy)
 - DM 3 F – infekční etiologie (Cytomegalovirus, Rubella)
 - DM 3 G – vzácnější formy imunitně mediovaného diabetu
 - DM 3 H – jiné genetické syndromy asociované

Dlouhodobý diabetes mellitus 2. typu je spojen s řadou metabolických změn – včetně hyperinzulinemie a zvýšené hladiny IGF-1 (insulin like growth factor-1 může působit jako růstový faktor pro nádorové buňky z důvodu mitogenního účinku společně s IGF-1), oxidačního stresu (přispívá k poškození DNA a vzniku genetických mutací) a chronickým zánětem, které mohou podpořit karcinogenezi u pankreatu (17, 18).

Epidemiologické studie toto tvrzení opakovaně prokazují. Ve srovnání s nediabetologickou populací je toto riziko 1,5–2× vyšší (18). Metaanalýza 36 studií z let 1966 až 2005 potvrdila, že odds ratio (OR) pro vztah mezi diabetem 2. typu a karcinomem pankreatu bylo 1,82 (95 % CI 1,66–1,89) (19). Jiná metaanalýza zahrnující 26 kohortových studií pak uvádí relativní riziko (RR) 3,69 (95 % CI 3,12–4,37) (20).

New-onset diabetes mellitus a diabetes mellitus 3c (pankreatogenní) jako projev karcinomu pankreatu

Jedním z klíčových projevů souvislosti mezi diabetem a karcinomem pankreatu je nově vzniklý diabetes (new onset diabetes, NOD)