

Revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo
Journal of Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology

Gastroenterolog

Letnik 21, suplement 1, april 2017 / *Volume 21, Supplement 1, October 2017*



SLOVENSKO ZDRUŽENJE
ZA GASTROENTEROLOGIJO
IN HEPATOLOGIJO



The Melting Watch, 1954
Salvador Dalí

Spoštovani kolegi in kolegice,

v letošnjem letu prirejam prvi »monotematski« simpozij z naslovom Bolezni trebušne slinavke. Simpozij bo potekal v dveh delih; v prvem bomo teoretično predstavili različne bolezni trebušne slinavke, diagnostiko in terapevtske ter prognostične možnosti; drugi del bo potekal v obliki delavnic s prikazom primerov.

Tokratna izdaja Gastroenterologa je namenjanja povzetkom omenjene tematike. Vsak nov bolnik za zdravnika predstavlja novo zgodbo, ki pa je za bolnika edina. Velikokrat je to tudi za zdravnika »unikatna« zgodba, s specifičnimi značilnostmi, ki jih moramo razrešiti. In ker medicina ni le matematika, ampak pravimo, da je tudi umetnost, ki je prilagojena posamezniku, so diagnostične in terapevtske odločitve velikokrat tako zelo težke in tvegane. Zato v našo vsakdanjo prakso in v našo zavest uvajamo multidisciplinarne konzilije. To je pridobitev, ki predstavlja sigurnost, da umetnost diagnostike in zdravljenja postavimo na temelj z dokazi podprte medicine, torej na temelj znanstvenih dokazov!

Trebušna slinavka, organ, ki nam je s svojim delovanjem in bolezenskimi procesi še vedno »zagonetka« in skrb, odpira številne potrebe po raziskovanju in odstiranju sivih lis v znanosti. To je organ, katerega anatomska lega predstavlja dodatno težavo tudi pri operativnih pristopih. Zaradi lege in bližine velikih žil ter bogatega mezigovja so prav najhujši bolezenski procesi - rakave bolezni, tako hitro usodne. Prav zato je tudi simpozij o boleznih trebušne slinavke tako pomemben za obnovitev dokazov o sodobni diagnostiki in odkrivanju različnih bolezenskih procesov, ki imajo s tem tudi obetavnejšo prognostično raven. Ne le diagnostični, temveč tudi terapevtski pristopi se hitro spreminjajo. S tem močno spreminjajo tudi čas trajanja bolezni, bolezenske rekonvalescence in dolžino kvalitetnejšega preživetja. Prav raziskovanje

in prenos znanj v prakso, med bolnike, je ključnega pomena za napredek v medicini. Če zanemarimo zgodovinska obdobja, ko so vse pojave pripisovali »nadnaravnim silam«, moramo omeniti »prekretnico« poskusov intelektualnega in znanstvenega pojasnjevanja sveta in človeka v antični Grčiji. Hipokrat in Galen sta prva pojasnjevala pomen mešanja hrane v prebavilih in stik z »neko kemijo«, ki pomaga hrano razgraditi do prehoda v kri. To so bila revolucionarna spoznanja, nič manj od postavitve teorije multiencimskega delovanja pri razgradnji hrane, kar so dokazali Helmont, Barzelius, Schwann, Purkinje ter Valentin kot začetniki razlage fiziologije trebušne slinavke. Osnova omenjenim raziskovanjem so bile poprej odkrite anatomske značilnosti trebušne slinavke, pa čeravno izumitelji Virsung, Vater, Santorini, Oddi in drugi niso znali pojasniti čemu služijo.

Dandanes želimo odkrivati nove imunohistološke in molekularne značilnosti organov in bolezensko spremenjenih tkiv. Le tako se bomo lahko približali bolniku prilagojeni medicini z najučinkovitejšim izborom zdravljenja za posameznika.

Prepričan sem, da so tovrstna strokovna in znanstvena srečanja zelo koristna, saj se seznanjamo z novostmi in učimo tudi interaktivnosti in multidisciplinarnosti!

Upam, da bo Gastroenterolog naletel na bralce tako med zdravniki kot študenti medicine.

Izdaji srečno na pot!

Doc. dr. Rado Janša, dr. med.



Gastroenterolog
ISSN 1408-2756

Gastroenterolog je uradno glasilo Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. Objavlja prispevke v slovenskem in angleškem jeziku.

Gastroenterolog is the official journal of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology. It publishes contributions in the Slovene and English language.

Naslov uredništva / Editorial office

Klinični center Ljubljana

Klinični oddelek za gastroenterologijo
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Borut Štabuc

Gostujoči urednik / Guest editor

Rado Janša

Gostujoči lektor-korektor / Visiting lector-corrector

Predrag Milenković

Uredniški odbor / Editorial Board

Bojan Tepeš, Milan Stefanovič, Stojan Potrč,
Franc Jelenc, Aleš Tomažič, Alenka Forte,
Pavel Skok, Samo Plut, Rok Orel,
Peter Popovič, Nina Zidar, Lojze M. Šmid,
David Drobne, Matic Koželj

Priprava za tisk in tisk / Desktop publishing and printing

Studio N, Tina Noč, s. p.

Izdajatelj / Publisher

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo

Gastroenterolog izhaja dvakrat letno. Letna naročnina za člane Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo je vključena v članarino.

Naklada 500 izvodov.

The journal appears regularly twice yearly. Yearly subscription for members of the Slovenian Association of Gastroenterology and Hepatology is included in the membership fee.

Printed in 500 copies.

Kazalo / Contents

Uvodnik / Rado Janša Nagovor.....	1
Borut Štabuc, Anja Rihtaršič Akutni pankreatitis Acute Pancreatitis.....	5
Luka Strniša Kronični pankreatitis Cronical pancreatitis.....	12
Jan Drnovšek, Lojze Šmid Hereditarni in avtoimunski pankreatitis Hereditary and autoimmune pancreatitis.....	20
Rado Janša Eksokrina insuficienca trebušne slinavke Exocrine pancreatic insufficiency.....	30
Sanjo Finderle Diagnostika raka trebušne slinavke Diagnosis of pancreatic cancer.....	36
Sanjo Finderle, Borut Štabuc Nevarnostni dejavniki za razvoj duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke Risk factors for development of pancreatic ductal adenocarcinoma.....	42
Aleš Tomažič, David Badovinac Kirurško zdravljenje raka trebušne slinavke Surgical Management of Pancreatic Cancer.....	51
Gašper Boltežar Sistemsko zdravljenje karcinoma trebušne slinavke Systemic treatment of pancreatic cancer.....	62
Erika Kovačič Palli Nevroendokrine neoplazme trebušne slinavke Pancreatic neuroendocrine neoplasms.....	67
Samo Plut Endoskopski posegi pri obravnavi bolnikov z boleznimi trebušne slinavke Endoscopic interventions in the treatment of patients with diseases of the pancreas.....	73

Košutič Igor, Garbajs Manca, Popovič Peter	
Pomen radioloških preiskav v najpogostejših boleznih trebušne slinavke	
The importance of radiological examinations in most frequent diseases of the pancreas.....	78
Sanjo Finderle, Gašper Boltežar	
Slabost in bruhanje pri napredovalem raku	
Nausea and vomiting in advanced cancer.....	88
Neli Vintar	
Obvladovanje bolečine pri boleznih trebušne slinavke	
Pancreatic pain relief.....	96
Sanela Banović	
Prehrana pri bolezni trebušne slinavke	
Pancreas diseases and diet.....	102
Zvezdana Snoj	
Duševna stiska pri kronično bolnih	
Emotional distress of chronic disorders.....	108

Akutni pankreatitis

Acute Pancreatitis

Borut Štabuc*, Anja Rihtaršič
UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo
Gastroenterolog 2017; suplement 1: 5–11

IZVLEČEK

Akutni pankreatitis nastane zaradi predčasne aktivacije tripsina v trebušni slinavki. Najpogostejši vzrok so žolčni kamni in prekomerno pitje alkohola. Diagnozo postavimo če sta izpolnjena dva od treh kriterijev; akutno nastala huda bolečina v trebuhu, več kot 3 krat povišani vrednosti amilaze in lipaze, značilne slikovno diagnostične spremembe trebušne slinavke. Glede na nastanek lokalnih in sistemskih zapletov z odpovedjo organov bolnike razdelimo v skupine z blago, zmerno ali hudo obliko akutnega pankreatitisa. Vsi oboleli potrebujejo bolnišnično obravnavo. V zdravljenju so pomembni: intenzivna parenteralna hidracija, dobra analgezija in čimprejšnje enteralno hranjenje ter ERCP v primeru holangitisa ali akutnega biliarnega pankreatitisa. Antibiotikov preventivno za zmanjšanje verjetnosti okužbe ali okužbe nekroze ne predpisujemo.

ABSTRACT

Acute pancreatitis occurs due to premature activation of trypsin in the pancreas. The most common causes of acute pancreatitis are gallstones and excessive use of alcohol. It can be diagnosed if two out of three of the following criteria are met; acute pain in abdomen, serum lipase or amylase concentrations at least three times greater than the upper limit of normal and/or typical radiological findings in pancreas. In respect to local and systemic complications with organ failure, patients can be divided into groups with mild, moderate or severe form of acute pancreatitis. All patients require hospital stay and evaluation. The following are important aspects of treatment: intensive parenteral hydration, adequate analgesia, early enteral feeding and ERCP in case of cholangitis or acute biliary pancreatitis. Preventive use of antibiotics with aim to diminish the possibility of infection or the infection of necrosis is not suggested.

*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.
Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: borut.stabuc@kclj.si

UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je ena izmed najbolj pogostih bolezni prebavil, ki se pojavlja pri 10–80/100.000 oseb letno (1). V številnih evropskih državah in ZDA poročajo o naraščanju incidence AP; na podlagi podatkov 12-letne študije Roberta s sod. se incidenca zvišuje za približno 3 % letno (2). Moški obolevajo pogostejše kot ženske. Povprečna starost bolnikov je 40 do 60 let. V zadnjih letih beležimo porast AP tudi med mlajšimi bolniki, kar je verjetno povezano s porastom uživanja alkoholnih pijač med mladostniki (1, 3).

Žolčni kamni in čezmerno uživanje alkohola so vzrok za 80 % primerov bolezni (4). Drugi vzroki so redki. Opisani so v Tabeli 1. Pri petini bolnikov kljub natančni anamnezi, kliničnem pregledu in opravljenimi preiskavami ne odkrijemo etiologije AP; govorimo o nepojasnjem pankreatitisu (5).

PATOFIZIOLOGIJA

AP je dinamičen proces, ki nastane zaradi poškodbe acinarne celice in prezgodnje aktivacije tripsina. Zaradi kopičenja vnetnih celic se najprej v velikih količinah izločajo provnetni citokini, ki povzročijo sistemski imunski odgovor (SIRS) in povečano prepustnost kapilar. Zaradi hipoperfuzije trebušne slinavke nastane začarani krog; nadaljna poškodba

acinarnih celic, večja koncentracija vnetnic, več provnetnih citokinov. Pri biliarnem AP je sprožilni dejavnik žolčni kamen, ki se prehodno ali trajno zagozdi v nivoju papile Vateri. Zapora na tem mestu povzroči refluks žolča v pankreatični kanalikularni sistem s posledičnim povišanim intraduktalnim tlakom (4, 6). Pri akutnem alkoholnem pankreatitisu lahko dolgotrajni vnos alkohola (>80 mg/dan več kot 6–12 let) povzroči precipitacijo proteinov pankreatičnih encimov znotraj pankreatičnih vodov in destabilizira znotrajcelične membrane (7). Duktalna hipertenzija, draženje žolča in obstrukcija s proteinskimi plaki lahko povzročijo prezgodnjo aktivacijo encimov znotraj trebušne slinavke. Aktivirani encimi sprožijo njeno avtodigestijo ter sproščanje citokinov iz poškodovanih celic. Vnetni proces prizadene trebušno slinavko, neredko tudi sosednja tkiva ali oddaljene organske sisteme (4, 6).

KLINIČNA SLIKA

AP je opredeljen s pričetkom močne bolečine, ki se pojavi v epigastriju in najpogosteje izžareva navzdol v hrbet, navzgor v prsni koš ali pod levi rebrni lok. Bolečina nastane nenadoma in doseže maksimalno jakost v 15 do 30 minutah. Običajno jo spremlja slabost, lahko tudi bruhanje, ki je hudo in neustavljivo. Zaradi zmanjšane praznjenja želodca ali črevesne pareze je trebuh pogosto napet, peristaltika pa je odsotna. Kadar so vzrok AP žolčni kamni, lahko

Tabela 1: Etiologija akutnega pankreatitisa

PREDNOSTI
mehanski: žolčni kamni, stenoza papile Vateri, periampularni karcinom
toksini: etanol, metanol
metabolni: hiperlipemija, hiperkalcemija, hiperparatiroidizem
okužbe: virusi (mumps, HIV, Coxackie virus), bakterije, paraziti (<i>Ascaris lumbricoides</i>)
zdravila: salicilati, tetraciklini, sulfonamidi, metronidazol, furosemid, tiazidi, estrogeni, tamoksifen, ACE inhibitorji, sulfasalazin, valproična kislina, azatioprin, didanozin
zaplet endoskopske retrogradne holangiopankreatografije ali posega na papili
avtoimunski: sistemski lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom
hereditarni pankreatitis

opisano klinično sliko spremlja zlatenica ali znaki akutnega holangitisa (8).

DIAGNOZA

Za postavitev diagnoze AP sta potrebna dva od treh pogojev:

- 1) značilna akutna abdominalna bolečina;
- 2) več kot trikrat zvišana vrednost serumske koncentracije lipaze/amilaze nad zgornjo mejo;
- 3) značilne najdbe sprememb trebušne slinavke na UZ, CT ali MRI s kontrastom (9).

Serumska koncentracija amilaze naraste nekaj ur po nastopu simptomov in se zaradi kratke razpolovne dobe vrne na normalno vrednost v 3 do 5 dneh. Ni specifična za AP, saj je lahko zvišana tudi pri številnih drugih bolezenskih stanjih kot so: mezenterialna ishemija, ileus, peritonitis, predrtje želodčne razjede, ektopična nosečnost. Pri alkoholnem, hiperlipemičnem in kroničnem pankreatitisu je lahko normalna. Serumska lipaza je bolj specifična za AP in v krvi ostane povišana 7 do 14 dni po začetku bolezni (10, 11). Koncentracija amilaze in lipaze v serumu ne korelira s potekom akutnega pankreatitisa.

Biliarna etiologija AP je definirana kot: a) prisotnost žolčnih kamnov ali razširjen skupni žolčevod na UZ/CT preiskavi ob sprejemu ali b) dve od naslednjih treh laboratorijskih nepravilnosti: serumski bilirubin >40 mmol/L; vsaj 3-kratno zvišanje koncentracij serumskih aminotransferaz (AST, ALT); vsaj 3-kratno zvišanje koncentracij serumskih holestatskih encimov (AF, gama GT) (9). Ob odsotnosti žolčnih kamnov in z anamnestičnim podatkom o

dolgotrajnem vnosu alkohola (>80 mg/dan več kot 6–12 let) govorimo o alkoholnem pankreatitisu (7). V prid hiperlipemičnega AP govori zvišanje trigliceridov v serumu nad 11 mmol/L (5).

POTEK AKUTNEGA PANKREATITISA

Začetni dejavnik (žolčni kamen, alkohol, zdravila, poškodba...) sproži preko različnih mehanizmov prezgodnjo aktivacijo tripsina in preostalih pankreatičnih encimov znotraj žleze, ki poškodujejo pankreatično tkivo in mikrocirkulacijo (4, 6). Iz poškodovanih celic se sproščajo citokini, ki privabljajo v trebušno slinavko vnetne celice. Opisani proces povzroči vnetje in edem žleze z ali brez nekroze. Poleg trebušne slinavke lahko vnetni proces prizadene tudi sosednja tkiva ali oddaljene organske sisteme (9).

Dinamični proces AP poteka v dveh fazah. V zgodnji fazi se tekom prvega tedna bolezni sproži pro-vnetni lokalni odziv na poškodbo trebušne slinavke (3, 9). Kadar proti-vnetni mehanizmi, ki se aktivirajo nekoliko kasneje ne zamejijo vnetja, se v sistemsko cirkulacijo pospešeno izločajo visoke koncentracije vnetnih mediatorjev. Aktivacija levkocitov in okvara mikrocirkulacije sta poglavita vzroka za nastanek sindroma sistemskega vnetnega odziva (SIRS) (9, 12, 13). Kriteriji za SIRS so prikazani v Tabeli 2.

Kadar traja SIRS več kot 48 ur, obstaja večje tveganje za lokalne zaplete (nekrozo) in za okvaro delovanja enega ali več organskih sistemov (multiorganska odpoved). V zgodnji fazi AP ni bakterijske okužbe.

Tabela 2: Klinični kriteriji za postavitev diagnoze SIRS

SIRS
telesna temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ ali $>38^{\circ}\text{C}$
pospešen srčni utrip $>90/\text{min}$
število levkocitov <4.000 ali $>12.000/\text{mm}^3$
pospešeno dihanje $>20/\text{min}$ ali $\text{pCO}_2 <32$ mmHg

Za pozno fazo so značilni sistemski zapleti (znaki okužbe z odpovedjo organov) ali lokalni zapleti v trebušni slinavki (9).

OBLIKE AKUTNEGA PANKREATITISA

Za razvrstitev stopnje resnosti vnetja trebušne slinavke se uporablja Atlantska klasifikacija iz leta 2012. Glede na prisotnost lokalnih zapletov (Tabela 3) in prehodne (<48 ur) ali perzistentne (>48 ur) odpovedi posameznih organskih sistemov (Tabela 4) razvrščamo AP v tri oblike (9).

Pri 75–80 % bolnikov poteka AP v klinično blagi obliki (8). Značilen je intersticijski edem trebušne slinavke brez odpovedi organov in lokalnih/sistemskih zapletov. Bolezen izzveni v nekaj dnevih. Umrljivost v tej skupini bolnikov je manj kot 1 %.

Za srednje hudo potekajoč AP so značilni lokalni in/ali sistemski zapleti s prehodno odpovedjo vsaj enega od organov, ki izzveni znotraj 48 ur. Na lokalni zaplet v žlezi je potrebno pomisliti ob bolečini v trebuhu, ki vztraja več dni, ob ponovnem dvigu serumske koncentracije pankreatičnih encimov in/ali ob razvoju kliničnih znakov sepse.

Pri bolnikih s hudo obliko AP je prisotna perzistentna odpoved enega ali več organov. Običajno razvijejo ti bolniki enega ali več lokalnih zapletov (9, 14). Umrljivost bolnikov s hudim AP je 20 %. Pri inficirani nekrozi je smrtnost več kot 60 % (15). Bolnikom, pri katerih pride do dlje časa trajajoče odpovedi vsaj enega organa že v prvih dneh od pričetka simptomov se umrljivost poveča na 36–50 % (9).

OCENJEVANJE RESNOSTI AP

Ob prvem pregledu bolnika z AP moramo oceniti nevarnostne dejavnike za nastanek hudo potekajoče pankreatitisa: a) starost nad 55 let, b) indeks telesne mase nad 30 (telesna teža/telesna višina²), c) odpoved posameznih organskim sistemov (5).

Pri oceni resnosti poteka in izida zdravljenja AP so nam v pomoč prognostična merila, ki upoštevajo različne klinične znake in laboratorijske vrednosti. Najpogosteje uporabljamo Ransonova merila (Tabela 5) in točkovno lestvico Apache II. Pri bolnikih, ki imajo izpolnjena >3 Ransonova merila v prvih 48 urah, ≥8 točk po lestvici Apache II in odpoved posameznih organov, obstaja večja nevarnost za resen potek bolezni (5, 14).

Tabela 3: Atlantska klasifikacija lokalnih zapletov akutnega pankreatitisa

Lokalni zapleti
akutno peripankreatično nabiranje tekočine
akutna pankreatična in peripankreatična nekroza
demarkirana nekroza (walled-off necrosis)
pankreatična pseudocista (nastane po 4 tednih)
ostalo: moteno praznjenje želodca, tromboza splenične in portalne vene, nekroza črevesja

Tabela 4: Marshallov točkovni sistem za sistemski zaplet z odpovedjo organskih sistemov

Sistemski zapleti – multiorganska odpoved
šok – sistolični tlak <90 mmHg (neodziven na rehidracijo)
akutna respiratorna insuficienca (pO ₂ <7,6 kPa)
akutna ledvična insuficienca (kreatinin >169 μmol/L po rehidraciji)

Tabela 5: Ransonova merila

Ransonova merila	
Ob sprejemu	Po 48 urah
starost nad 55 let	padec hematokrita >10 % od začetka sprejema
krvni sladkor >11 mmol/L	porast sečnine >1,8 mmol/L
LDH >350 enot/L	serumski Ca <2 mmol/L
AST >250 enot/L	PaO ₂ <8 kPa
levkociti >16.000/mm	presežek baz >4 mmol/L
	volumski deficit >6L znotraj 48 ur

Napovedni dejavnik hude oblike AP je lahko tudi dvig koncentracija CRP >150, ki po 48 urah ne upade in padec vrednosti hematokrita, ki se ob podpornem zdravljenju ne popravlja (15). Z resnostjo AP korelirajo CT najdbe. CT s kontrastom, ki naj se opravi vsaj 72 ur po začetku simptomov, odkrije in oceni prisotnost nekroz v trebušni slinavki in peripankreatičnih kolekcij, kar kaže na srednje hudo ali hudo obliko AP. Pankreatične psevdociste nastanejo po 4 tednih od začetka bolezni, zato jih z zgodnjim CT slikanjem ne odkrijemo. Aktivnost serumske amilaze in lipaze ni merilo jakosti vnetja trebušne slinavke ali napovedni dejavnik resnosti poteka ABP (9, 10).

Zgodnji napovednik hude oblike AP in umrljivosti bolnikov je t.i. Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis ali BISAP lestvica. 5-točkovni sistem, ki se lahko ovrednoti že znotraj 24 ur od začetka zdravljenja, sestavljajo: vrednost sečnine >25 mg/dl, spremenjen mentalni status (GCS <15), izpolnjena vsaj 2 od kriterijev za SIRS, starost >60 let in prisotnost plevralnega izliva. Prisotnost vsaj enega od BISAP kriterijev poveča verjetnost za smrt bolnika. Če bolnik izpolnjuje vseh pet kriterijev, je umrljivost vsaj 22 % (16).

ZDRAVLJENJE

Vsi bolniki z AP morajo biti hospitalizirani. Pomembno je zgodnje (v prvih 12–24 urah) nadomeščanje tekočine z infuzijo izotonične kristaloidne razto-

pine. Začnemo z 250 do 500 ml na uro. Bolniki s hipotenzijo in tahikardijo potrebujejo hitro korekcijo tekočin v bolusu (17). Zadostno tekočinsko nadomeščanje pomembno vpliva na potek bolezni. Zmanjša tveganje za nastanek lokalnih zapletov (nekroz) v trebušni slinavki in zmanjša tveganje za nastanek oz. trajanje SIRSa (18).

Zaradi hude bolečine potrebujejo bolniki z AP dobro analgetično zdravljenje. Uporabljajo se intravenozni analgetiki, običajno so to opioidi – tramadol, petidin, piritramid (18). Ob bruhanju je smiselna uvedba antiemetika.

Bolniki z blago obliko AP lahko začnejo uživati hrano z nizko vsebnostjo maščob, ko minejo bolečine in bruhanje. Uživanje probiotikov ni smiselno. Pri bolnikih s hudo obliko AP je priporočljivo čim prejšnje enteralno hranjenje, saj znižuje umrljivost, zaplete zaradi okužb in multiorgansko odpoved (19).

Smernice iz leta 2013 priporočajo uvedbo antibiotične terapije pri bolnikih z AP ob okužbi zunaj trebušne slinavke (akutni holagitis, pljučnica, uroinfekt, sepsa, okužba žilnega ali urinskega katetra). Pri bolnikih s hudo obliko AP profilaktična terapija z antibiotiki ni upravičena. Prav tako ni priporočena profilaktična raba antibiotikov pri bolnikih z neinficirano nekrozo trebušne slinavke (17, 20). Pri bolnikih, katerih klinično stanje se poslabšuje, ali se po 7–10 dneh ne začne izboljševati, je potrebno pomisliti na inficirano pankreatično ali ekstrapan-

kreatično nekrozo. Opraviti je potrebno CT vodeno tanko-igelno biopsijo z namenom pridobitve bakteriološkega vzorca za razmaz po Gramu in kulturo ali pričeti z empiričnim antibiotičnim zdravljenjem. Priporoča se raba antibiotikov iz skupin karbapane-mov, kinolonov ali metronidazola, ki so se izkazali za uspešne pri zmanjševanju števila kirurških intervencij in zniževanju umrljivosti. Rutinska uporaba protiglivičnih zdravil v kombinaciji z antibiotiki ni priporočena. Pri simptomatskih bolnikih z inficirano nekrozo na antibiotičnem zdravljenju moramo le to odstraniti bodisi z minimalno invazivnimi metodam (perkutana drenaža, endoskopska nekro-zektomija) ali kirurško (17, 21).

Pri bolnikih z akutnim biliarnim pankreatitisom (ABP) igra pomembno terapevtsko vlogo endo-skopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) (8). Gre za kombinirano endoskopsko in rentgensko preiskavo žolčnih in pankreatičnih izvodil, katere občutljivost za ugotavljanje žolčnih kamnov je 97–100 % (6). S pomočjo čim prejšnjega ERCP s endoskopsko papilotomijo in sfinkteroto-mijo odstranimo zagozden žolčni kamen in tako zagotovimo nemoteno odtekanje žolča ter pankrea-tičnih izločkov. Izvaja se zlasti pri bolnikih s hudo obliko ABP, pri potrjeni holedoholitijazi in s pridru-ženim akutnim holangitisom (8, 22). Dokončno zdravljenje biliarnega pankreatitisa je holecistekto-mija, ki naj bi bila narejena 2 do 4 tedne po odpustu iz bolnišnice (10).

Pri bolnikih s hudo obliko akutnega hiperlipemi-čnega pankreatitisa se za hitro zmanjševanje serumskih trigliceridov uporablja plazmafereza. Gre za učinkovito terapevtsko metodo, ki jo izva-jamo, dokler koncentracija trigliceridov v serumu ne pade pod 11 mmol/L (5, 23).

ZAKLJUČEK

Akutni pankreatitis je akutno vnetje trebušne sli-navke, ki lahko poteka v blagi, srednje hudi ali hudi obliki. Čeprav je bolezen posledica različnih etiolo-ških dejavnikov, sta najpogostejša vzroka zapora z žolčnim kamnom in alkohol. Uspešnost zdravljenja AP se je zaradi učinkovitega ocenjevanja resnosti bolezni, napredka intenzivnega podpornega zdravlje-nja in nekaterih terapevtskih ukrepov (npr. ERCP, plazmafereza) v zadnjih letih močno izboljšala.

Literatura

1. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013: 956149.
2. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(5): 539–48.
3. Skok P, Čeranić D, Genslitskaya E. Akutni pankreatitis – rezultati prospektivne raziskave. *Zdrav Vestn*. 2008; 77: 573–8.
4. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(12): 1427–30.
5. Vujasinović M, Smrekar N, Miklič M. Nepojasneni akutni pankreatitis. *Gastroenterolog*. 2009; 1: 20–3.
6. Fogel EL, Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20): 150–57.
7. Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(46): 7421–7.
8. Koželj M. Akutni biliarni pankreatitis. *Gastroenterolog*. 2016; suplement 1: 33–6.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1): 102–11.
10. Hazem ZM. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and treatment. *Saudi J Gastroenterol*. 2009; 15(3): 147–55.
11. Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2000; 62(1): 164–74.
12. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000; 47(4): 546–52.
13. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during severe pancreatitis: An early and sustained response, although unpredictable of death. *Critical Care Medicine*. 1999; 27(4): 749–55.
14. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016; 59(2): 128–40.
15. Fu CY, Yeh CN, Hsu JT, Jan YY, Hwang TL. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: experience from 643 patients. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(13): 1966–9.
16. Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130412.
17. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(9): 1400–15; 1416.
18. Špec-Marn A, Kremžar B, Prosen B, Bukovac T, Gradišek P. Intenzivno zdravljenje akutnega pankreatitisa *Gastroenterolog*. 2007; 24–25: 32–37.
19. Oláh A, Romics L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16123–31.
20. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (5): CD002941.
21. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(38): 13879–92.
22. Kapetanios DJ. ERCP in acute biliary pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2010; 2(1): 25–8.
23. Nasa P, Alexander G, Kulkarni A, et al. Early plasmapheresis in patients with severe hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19(8): 487–9.

Kronični pankreatitis

Cronical pancreatitis

Luka Strniša*

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 12–19

IZVLEČEK

Kronični pankreatitis je bolezen stalnega ali ponavljajočega vnetja pankreatičnega parenhima različnih etiologij, ki vodi v fibrotično preobrazbo organa z izgubo eksokrine in endokrine funkcije z malabsorpcijo in sladkorno boleznijo. To dogajanje lahko spremljajo akutni zagoni vnetja, ki potekajo zelo podobno akutnemu pankreatitisu brez kroničnih elementov. Simptom, ki najpogosteje spremlja ta proces so kronične abdominalne bolečine, ki pa so zelo variabilne in ne korelirajo s stopnjo vnetja in okrnjenosti funkcije organa. Bolezen ima pomemben vpliv na preživetje in kvaliteto življenja. Diagnostika je v začetnih fazah bolezni težka. Obravnava je multidisciplinarna in mora zajeti zdravljenje akutnih zapletov, terapijo kronične bolečine, endokrine in eksokrine insuficiencie ter v večini primerov odvisnosti od alkohola ali tobaka.

ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a disease of constant or recurrent pancreatic inflammation of various aetiologies which leads to fibrosis of pancreas and loss of pancreatic exocrine and endocrine function with malabsorption and diabetes. This process is accompanied with acute exacerbations of inflammation similar to acute pancreatitis. The most common symptom of chronic pancreatitis is chronic abdominal pain which however is variable and does not correlate with the level of inflammation and loss of function of pancreas. The disease has a severe influence on quality of life and mortality. The diagnosis may be difficult in the early stages of the disease. The treatment must be multidisciplinary and include in most cases therapy of alcohol and tobacco dependence.

*asist. Luka Strniša, dr. med

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: luka.strsnisa@gmail.com

Kaj je kronični pankreatitis

Kronični pankreatitis je bolezen stalnega ali ponavljajočega vnetja pankreatičnega parenhima različnih etiologij, ki vodi v fibrotično preobrazbo organa z izgubo eksokrine in endokrine funkcije z malabsorpcijo in sladkorno boleznijo. To dogajanje lahko spremljajo akutni zagoni vnetja, ki potekajo zelo podobno akutnemu pankreatitisu brez kroničnih elementov. Simptom, ki najpogosteje spremlja ta proces so kronične abdominalne bolečine, ki pa so zelo variabilne in ne korelirajo s stopnjo vnetja in okrnjenosti funkcije organa. Bolezen ima pomemben vpliv na preživetje in kvaliteto življenja.

Epidemiologija

Kronični pankreatitis vseh etiologij ima incidenco 5–10/100.000 in prevalenco 120/100.000 prebivalcev. Incidenca korelira s povprečno količino zaužitega alkohola (1). Mortaliteta je 3–4x povečana v primerjavi s populacijo brez kroničnega pankreatitisa, s 70 % preživetjem po 10 letih in 45 % preživetjem po 20ih letih. Nadaljevanje uživanja alkohola je povezano s slabšim preživetjem (2, 3). 40 % pacientov s kroničnim pankreatitisom ni pridobitveno zaposlenih ali pa je invalidsko upokojenih zaradi posledic te bolezni ali alkoholizma.

Etiologija

Alkohol je vzročni dejavnik za nastanek kronični pankreatitis pri 50–84 % primerov. Ocenjuje se da je potrebno uživanje vsaj 80g alkohola na dan vsaj 6–12 let, neglede na tip alkohola. Manj kot 5 % prekomernih uživalcev alkohola razvije kronični pankreatitis⁴, razlog je verjetno prisotnost drugih okoljstvenih in genetskih dejavnikov. Kajenje je neodvisen dejavnik tveganja in vodi v hitrejšo progresijo bolezni, tudi ob prenehanju uživanja alkohola. Povezano je z poslabšanjem bolečin in kalcifikacijami pankreasa. Dolgotrajno kajenje je tudi brez uživanja alkohola povezano s povečanim tveganjem za razvoj kronični pankreatitis (5).

Primarni hiperparatiroidizem (pHPT) je povezan akutnim in kroničnim pankreatitisom – 1 % pacientov s pankreatitisom ima pHPT in 12 % pacientov s pHPT ima pankreatitis, z ali brez kalcinacij v organu.

Mutaciji N29I in R128H v genu tripsinogena (SPINK1) so prisotne pri dveh tretjinah dednega pankreatitisa z 80 % penetranco in AD dedovanjem. Dedni pankreatitis predstavlja manj od 0.3 % prevalence kronični pankreatitis (6), prezentira v večini primerov pred 20 letom.

Idiopatski (sporadični) kronični pankreatitis predstavlja do 28 % vseh primerov kroničnega pankreatitisa. Pri 45 % te vrste so bili najdeni genetski dejavniki tveganja, ki močno povečajo verjetnost za razvoj kroničnega pankreatitisa (PRSS1, CPA1, CFTR, CTZR, CEL). Nekateri genetski dejavniki tveganja so bolj pogosti tudi pri alkoholikih, ki razvijejo alkoholni pankreatitis.

Vnetje ima lahko avto-imuno etiologijo pri do 5 % primerov kronični pankreatitis, v veliki večini tip I. Več o avtoimunem pankreatitisu je navedeno v ločenem prispevku.

Kronični pankreatitis nima korelacije s holecistolitiazio ali holedoholitiazio. Pacienti s hipertigliceridemijo le redko razvijejo kronični pankreatitis.

Kronična obstrukcija pankreatičnega voda lahko povzroči sliko kroničnega pankreatitisa proksimalno od obstrukcije. Obstrukcija je lahko posledica benignih ali malignih tumorjev, lahko tudi po hudem napadu akutnega pankreatitisa, po navadi v povezavi z nekrotičnimi kolekcijami. Pri večini kroničnih pankreatitsov nastajajo v vodih proteinski precipitati, ki lahko kalcinirajo in povzročajo obstrukcijo. 'Pancreas divisum' je anatomska varianta, pri kateri med razvojem ne pride do združenja ventralnega (glavnega) in dorzalnega (akcesornega) dela pankreatičnega voda. Varianta je prisotna pri 5–10 % ljudi in je verjetno faktor pri razvoju kroničnega pankreatitisa ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.

Tropski pankreatitis je pogosta oblika kroničnega pankreatitisa v tropskih in subtropskih predelih Azije. Jasnih kriterijev za ločevanje od drugih vrst pankreatitisa ni. Kot pri idiopatskem pankreatitisu so ugotovljeni genetski dejavniki tveganja.

Pankreatitis v otroštvu je povezan z določenimi sindromskimi genetskimi obolenji, najpogosteje cistično fibrozo.

Pri obdukcijah lahko pogosto najdemo fibrozni preustroj trebušne slinavke pri pacientih, ki niso imeli klinične slike kroničnega pankreatitisa. Asimptomatska pankreatična fibroza je pogosta pri kroničnih alkoholikih, v napredovali starosti in pri pacientih z napredovalo ledvično boleznijo ter sladkorno boleznijo. Glede na to lahko zaključimo, histološki kriteriji niso zadostni za postavitve diagnoze kronični pankreatitis.

Patogeneza

Patogeneza ni popolnoma pojasnjena in ima več faktorjev. Prvi faktor je znižanje sekrecije bikarbonata zaradi genetskih dejavnikov, vpliva alkohola ali mehanične obstrukcije. Drugi faktor je intrapanehimska aktivacija prebavnih encimov, prav tako zaradi genetskih dejavnikov v kombinaciji z vplivom okoljskih dejavnikov (kajenje in alkohol). V pankreatičnih vodih se oborijo proteinski precipitati z sekundarnimi kalcifikacijami, ki vodijo v duktalno hipertenzijo in acinarno atrofijo. Povečan pritisk v žlezi lahko povzroči kronično ishemijo, dodatno na progres vnetja lahko vpliva tvorjenje prostih radikalov, katerih nivo je povišan pri kajenju in alkoholizmu.

Klinična slika

Akutna poslabšanja

Prvi simptomi kroničnega alkoholnega pankreatitisa so najpogosteje ponavljajoči napadi akutnega alkoholnega pankreatitisa. Že na tej točki so pri večini pacientov prisotni histološki znaki kroni-

čnega pankreatitisa, vendar do 40 % pacientov ne bo razvilo klinične slike kroničnega pankreatitisa z eksokrino in endokrino insuficienco. Napadi so posledica dolgotrajnega in ne kratkotrajnega prekomernega uživanja alkohola (7). Nekateri pacienti ne bodo imeli akutnih poslabšanj in 10 % pacientov bo razvilo kronični pankreatitis z pankreatično insuficienco brez simptoma bolečine.

Pri večini pacientov z je glavni simptom kronična abdominalna bolečina, ki je lahko epizodna ali pa skoraj stalna. Večinoma je locirana v epigastriju z sevanjem v hrbet, pogosto jo spremlja nauzea. Bolečine so pogosto hujše po obroku in ponoči. Bolečina se tekom poteka kroničnega pankreatitisa spreminja in večina raziskav je opisala počasno manjšanje jakosti bolečin pri vsaj polovici pacientov. Pri nekaterih pride od izgintja bolečin, po navadi v napredovalem stadiju pankreatične insuficience s prisotnimi kalcinacijami. (8, 9)

Kronične bolečine so pri delu pacientov verjetno posledica povišanega pritiska v duktalnem sistemu trebušne slinavke kot posledica obstrukcije, kar povzroča ishemijo v organu. Pacienti z obstrukcijo pankreatičnega voda imajo večjo verjetnost z dober odziv na endoskopsko ali kirurško drenažno terapijo. Velik delež pacientov s kroničnimi bolečinami nima znakov obstrukcije vodov (8, 10–12). Druga etiologija bolečine je nevrogena, kot posledica direktne aktivacije nociceptivnih poti in centralne ojačitve. Tako lahko bolečina lahko vztraja tudi pri pacientih po totalni pankreatektomiji.

Idiopatski kronični pankreatitis se pojavlja v dveh podtipih – zgodnji, ki prezentira v 2. in 3. desetletju; ter pozni – v 6.–7. desetletju. Za zgodnji podtip je tipična prezentacija s kroničnimi bolečinami in zelo počasni nastanek kalcinacij ter pankreatične insuficience, za kar je večinoma potrebno več od 20 let. Večina pacientov bo zaradi bolečin in zapletov potrebovala operativno terapijo.

Pri poznem podtipu idiopatskega pankreatitisa so bolečine manj izrazite in pogoste, pogosteje in

hitreje (v 20 % ob prezentaciji) pa se razvijejo kalcinacije in eksokrina ter endokrina pankreatična insuficienca.

Pankreatična eksokrina insuficienca (PEI)

pomeni zmanjšano izločanje pankreatičnih encimov in bikarbonata. Za pojav steatoreje se mora zmanjšati količina izločenih prebavnih encimov za 90–95 %, tako da se ta simptom pojavi v napredovali fazi kroničnega pankreatitisa, po navadi 10–20 let po prvih simptomih CP. Posledica PEI so malnutricija, ki je lahko prisotna že dolgo pred steatorejo, in drugi abdominalni simptomi (driska, meteorizem, bolečine).

Diabetes

V napredovali fazi kronični pankreatitis pride tudi do endokrine pankreatične insuficience, ki je bolj pogosta po operativni terapiji in pri tropskem pankreatitisu. Po dolgem spremljanju (25 let) razvije diabetes 40–83 % pacientov (9, 13). Prisotna je tudi insuficienca izločanja glukagona (DM podtip IIIc), zato imajo ti pacienti povečano tveganje za hude in podaljšanje hipoglikemije.

Drugi zapleti

Pseudociste so peripankreatične kolekcije, z visoko vsebnostjo pankreatičnih encimov. Lahko imajo komunikacijo z glavnim pankreatičnim vodom. Predvsem večje pseudociste lahko povzročajo obstrukcijo želodca, dvanajstnika ali biliarnega sistema, lahko se okužijo s sliko sepse. Možne so spontane perforacije v peritonealno votlino ali votli organ. Nastane lahko fistula v plevro z kroničnim plevralnim izlivom in dispnejo. Možna je krvavitve v pseudocisto.

Vnetni tumor glave pankreasa lahko prav tako povzroči obstrukcijo dvanajstnika ali biliarnega sistema.

Krvavitve so lahko posledica portalne hipertenzije ob trombozi portalne ali lienalne vene s krvavitvijo

iz želodčnih varic. Zelo redko lahko pride do arterijske krvavitve iz psevdovanevrizme lienalne arterije.

Incidenca raka je trebušne slinavke je povišana do 13x z 4 % življenjskim tveganjem. Največje tveganje imajo pacienti s hereditarnim pankreatitisom (69x), še dodatno če kadijo.

Diagnoza

Kronični pankreatitis je počasi napredujoča bolezen. Diagnostični testi zaznavajo spremembe v (eksokrini) funkciji in spremembe v strukturi žleze, kjer pa v začetni fazi bolezni ni bistvenih odstopov od normalen. V začetni fazi je fibroza in vnetje že jasno vidno na histoloških vzorcih, ki pa jih v praksi skoraj nikoli nimamo na voljo. Serumski laboratorijski izvidi so normalni razen pri akutnih poslabšanjih. Večina pacientov ima tako simptome že dolgo pred postavitvijo diagnoze. Za diagnozo je potrebna kombinacija klinične slike z slikovnimi preiskavami in funkcionalnimi testi.

Testi pankreatične funkcije

Direktni testi pankreatične funkcije merijo izločanje pankreatičnih encimov v dvanajstnik po stimulaciji z CCK/sekretinom. So najsenzitivnejši testi in najbližje zlatemu standardu za diagnozo. Na žalost so invazivni, dolgotrajni in se v praksi ne uporabljajo. Indirektni testi merijo pankreatične encime v blatu ali krvi. Merjenje količine maščob v 3 dnevni kolekciji blata ob standardni dieti je v praksi težko izvedljiv in se ne uporablja. Kvalitativna analiza enkratnega vzorca blata za količino maščob je močno odvisna od količine zaužitih maščob in je pozitivno le pri pacientih z že razvito steatorejo.

V klinični rabi je merjenje elastaze v vzorcu blata, ki zanesljivo zazna močno izraženo PEI, za blage oblike pa je slabo senzitivno. Nizke vrednosti lahko povzročijo tudi driska in bakterijsko preraščanje tankega črevesa. Natančnost testa je boljša kot merjenje chimotripsina v blatu. C13 dihalni test z mešanimi trigliceridi ima dobro senzitivnost in specifičnost,

vedar še ni na voljo v Sloveniji. Smernice (14, 15) priporočajo opravljanje testa elastaze v blatu ob kliničnem sumu na CP in ob postavitvi diagnoze CP, kajti klinični zanki PEI so nezanesljivi.

Slikovne preiskave

Prva slikovna preiskava ob sumu na CP je po navadi UZ abdomna, ki pa ima relativno slabo senzitivnost in lahko dokaže CP le v napredovali fazi (UEG). Veliko boljše in primerljivo diagnostično zanesljivost imajo EUZ, MRI/MRCP, CT in ERCP. Najboljši diagnostični preiskavi sta EUZ in ERCP. ERCP se v diagnostične namene več ne uporablja zaradi pomembne možnosti zapletov preiskave. EUZ je najzanesljivejša preiskava v začetni fazi bolezni, še posebej ob uporabi EUZ klasifikacij kronični pankreatitis. EUZ je prav tako najuporabnejša preiskava pri sledenju pacientov z močno povečanim tveganjem za raka (hereditarni pankreatitis). Pri že prisotnem kronični pankreatitis je karakterizacija lezij v tkivu zelo težavna – EUZ z biopsijo ima pri kronični pankreatitis najvišjo (a še vedno relativno slabo) senzitivnost za dokaz karcinoma pankreasa (50–75 %), kar je nekoliko boljše kot MRI/MRCP. Uporaba kontrasta in elastografije pri EUZ ima potencial za izboljšanje diagnostične natančnosti.

Glede na navedeno smernice (15) priporočajo UZ abdomna kot prvo preiskavo in za tem v primeru ne konkluzivne preiskave in vztrajanje kliničnega suma EUZ. CT in MRI sta komplementarni preiskavi. Pri slikovni diagnozi je potrebno uporabljati klasifikacijske sheme – npr. Cambridge kriterije.

Za postavitev diagnoze lahko uporabimo več različnih klinično/funkcionalno/morfoloških točkovnikov in klasifikacij (Manchester, Rosemont, ABC, M-ANNEHEIM), ki CP ločujejo v stadije. Smernice zaključujejo da so potrebne perspektivne validacije točkovnikov in njihove uvrstitve v sheme terapije (15).

Ob diagnozi je potrebne opredelitev etiologije CP z evalvacijo uživanja alkohola (lahko z standardiziranim vprašalnikom in CDT), kajenje, kot izključitev hiperlipidemije, primarnega hiperparatiroidizma in pregledom družinske anamneze. Pri starosti do 20 let je potrebno izključiti cistično fibrozo, genetsko testiranje lahko ponudimo pacientom s pozitivno družinsko anamnezo.

Smernice priporočajo da se vsem pacientom z idiopatskim CP ne glede na čas prezentacije izključi varianto cistične fibroze – v kolikor ni prisotnih pljučnih simptomov ali moške neplodnosti je zadosti elektroforeze

Table 3 Sensitivity and specificity of the available pancreatic function tests.¹

test	mild exocrine insufficiency	moderate exocrine insufficiency	severe exocrine insufficiency	level of evidence grade	
	sensitivity (%)	sensitivity (%)	sensitivity (%)		specificity (%)
faecal elastase 1	54 %	75 %	95 %	85 % (96 % / 79 %) ²	1a/b
qualitative faecal fat test	0 %	0 %	78 % ³	70 % ³	
chymotrypsin activity in stool	< 50 %	approx. 60 %	80 – 90 %	80 – 90 %	1a/b
¹³ C (mixed triglyceride) breath test	62 – 100 %		90 – 100 %	80 – 90 %	1b/2b

¹ The direct invasive pancreatic function tests (secretin and secretin-pancreozymin tests) were used as reference methods. Sensitivity and specificity are therefore not stated for these.

² Average specificity, in brackets: Specificity for various controls (healthy volunteers/patients).

³ In relation to quantitative faecal fat test.

examination	sensitivity	specificity	level of evidence	references
CT	n/a	n/a	2b	[124]
ERCP	70 – 80 %	80 – 100 %	2a	[98, 120, 124 – 127]
MRCP	88 %	98 %	2b	[121, 122]
US	60 – 81 %	70 – 97 %	2a	[124, 128, 129]
EUS	80 – 100 %	80 – 100 %	2a	[113, 120, 130 – 132]

Table 4 Sensitivity and specificity for the individual imaging techniques.

potu, sicer pa se priporoča testiranje na pogoste mutacije CFTR (14).

Pri pacientih s kroničnim pankreatitisom, ki so neznane etiologije kljub navedeni evaluaciji, je potrebno izključiti avtoimunski pankreatitis, ki predstavlja do 5 % primerov in prezentira z akutnim zagonom, kroničnimi bolečinami ali tiho nastalo zlatenico (14).

Terapija

Terapija akutnih zagonov kroničnega pankreatitisa se ne razlikuje od terapija akutnega pankreatitisa.

Kronične bolečine so dominantni simptom kronični pankreatitis, so prisotne pri večini pacientov in pomembno znižajo kvaliteto življenja. Terapija bolečine je najprej medikamentozna, priporoča se standardna eskalacija terapije; kot analgetik prve stopnje naj se uporablja paracetamol, NSAR pa smernice odsvetujejo zaradi gastrointestinalnih stranskih učinkov. Tramadol je analgetik izbora druge stopnje. Tretjo stopnjo sestavljajo močni opiodi, priporoča se peroralna uporaba, v kolikor jo pacient prenaša. V kolikor opiodi niso učinkoviti jih ukinemo. Do 5 % pacientov na terapiji z opiodi razvije 'sidrom narkotičnega črevesa' pri katerem se bolečine še poslabšajo z odmerkom opioida. Zaradi nevrogene komponente kronične bolečine se priporoča še uporaba pregabalina. Možna je tudi uvedba antidepresiva iz skupine SSRI.

Terapija pankreatične eksokrine insuficience z pankreatičnimi encimi (PERT) ne zmanjša bolečin.

Prenehanje uživanja alkohola upočasni napredovanje bolezni in zmanjša bolečine (16,17). Tudi kajenje je povezano s hitrejšim napredovanjem bolezni, dokončnih dokazov za povezavo z poslabšanjem bolečin še ni. 90–95 % poskusov prenehanja kajenja je neuspešnih, zato smernice priporočajo podporo prenehanja kajenja z edukacijo, kognitivno psihoterapijo in medikamentozno terapijo (14).

Ni dokazov da endoskopska in kirurška terapija upočasni progres pankreatične insuficience, pankreatične operacije z resekcijo lahko povzročijo nastanek sladkorne bolezni in pankreatične eksokrine insuficience.

Endoskopska terapija je učinkovita pri obstruktivni pankreatični bolečini z dilatacijo pankreatičnega voda (>5mm), strikturami voda in/ali pankreatičnih intraduktalnih kamnih. Pri endoskopski terapiji je cilj dekompresija obstruiranega voda. Večina smernic priporoča endoskopsko terapijo kot terapijo prvega izbora po neuspešni medikamentozni terapiji oziroma pri potrebi po uporabi opioidov. Endoskopska terapija ni indicirana pri asimptomatski bolezni, razen v primeru biliarne obstrukcije in psevdociste z veliko verjetnostjo zapletov.

Potrebna je evaluacija učinkovitosti endoskopske terapije 6–8 tednov po posegu. V koliko ni uspešna mora pacienta evaluirati multidisciplinarna skupina (endoskopist, kirurg, radiolog) in preučiti kirurške možnosti terapije. V randomiziranih primerjalnih raziskavah (pri izbranih pacientih z napredovalim kronični pankreatitis) je kirurška terapija bolečine za paciente z obstruktivnim CP in dilatiranim pankreatičnim vodom v povprečju bolj učinkovita kot endoskopska terapija, brez zaznanih razlik v mortaliteti in morbiditeti (14). Operacija v zgodnji fazi bolezni so bolj učinkovite glede terapije bolečine in kvalitete življenja kot v pozni.

Endoskopska terapija je najuspešnejša v zgodnji fazi bolezni, pri obstruktivnih kalcifikacijah v glavi pankreasa (če je odstranitev uspešna), če ni prisotne stenoze glavnega pankreatičnega voda in ob prenehanju kajenja in uživanja alkohola po posegu. Endoskopska ekstrakcija kamnov s košarico neuspešna v 80 % pri kamnih večjih od 5mm, zato se v tem primeru priporoča ESWL z naknadno odstranitvijo fragmentov. Poseg je učinkovit za popolno ali delno izboljšanje bolečin pri 70–96 % pacientov. Podobno učinkovitost ima tudi ESWL brez naknadnega ERCP.

Za endoskopsko terapijo pri bolečini ob dominantni strikturi glavnega pankreatičnega voda (striktura z s proksimalno dilatacijo >6mm in slabim odtokom kontrasta pri ERCP) samo dilatacije in kratkotrajno stentiranje ni učinkovito na dolgi rok. Priporoča dolgotrajno stentiranje z 10F opornico (vsaj 1 leto z vsaj eno redno menjavo), kar prinese dolgotrajno izboljšanje bolečin tudi po odstranitvi opornice pri 2/3. Zelo dobri rezultati so za vstavitve multiplih vzporednih plastičnih opornic za 7 mesecev, z dolgoročno izboljšanjem bolečin pri 84 % pacientov – terapija se priporoča po neuspešnem dolgotrajnem stentiranju z enojno opornico. Možen je tudi poskus 3–6 mesečne terapije z oplaščenim samorazteznim stentom, ali drenažna operacija.

V teku so raziskave, ki primerjajo zgodnjo operativno terapijo z ‘step-up’ pristopom, ki vključuje endoskopsko intervencijo.

Pri pacientih iz vnetnim tumorjem glave pankreasa (povečana glava >4cm) in bolečinami je indicirana resekcija glave pankreasa z ohranitvijo dvanajstnika (DPPHR), ki v primerjavi z pankreatodudenektomijo poveča kvaliteto življenja. Med variacijami DPPHR (Beger, Berne, Frey) ni dolgoročnih razlik v izhodih. Namen operacije je zmanjšanje bolečine in pritiska na okoljne organe.

Pri pacientih z kroničnimi neobvladanimi bolečinami brez povečanje glave pankreasa je indicirana drenažna operacija – pankreatikojejunostomija z Roux-en-Y vijugu ali Frejeva drenažna operacija.

Pri pacientih brez povečane glave pankreasa in brez dilatiranega glavnega voda, ki imajo neobvladane bolečine in so neodzivni na endoskopsko terapijo in predhodno operativno terapijo je možna totalna pankreatektomija, po možnosti z avtotransplantacijo BL otočkov.

Biliarna obstrukcija

Endoskopska terapija za biliarno obstrukcijo z multiplimi vzporednimi opornicami ali oplašče-

nimi SEMS je uspešna v 90 %. Pacient mora sodelovati v zdravljenju in prihajati na redne menjave opornic, sicer lahko pride do septičnih zapletov. Pri ne-kompliantnih pacientih in pri pacientih z vnetnim tumorjem glave pankreasa se priporoča operativna terapija.

Pseudociste

Pseudociste so prisotne tekom poteka kroničnega pankreatitisa pri 20–40 %. Do 40 % pseudocist ki se razvijejo po akutnem zagonu se spontano razreši. Spontana resolucija je redka po 12 tednih z zapleti, ki zahtevajo intervencijo v 2/3 primerov. Pseudociste velikosti >5cm so povezane z zapleti – bolečino, obstrukcijo, okužbo ali krvavitvijo. Intervencije so lahko endoskopske, kirurške ali radiološke s podobno učinkovitostjo a večjo morbiditeto za kirurško in radiološko interventno terapijo.

Smernice priporočajo endoskopsko drenažo simptomatskih pseudocist kot prvo metodo izbira. Endoskopska terapija asimptomatskih kroničnih cist >5cm je smiselna zaradi velike možnosti zapletov. Perkutana drenaža kroničnih cist se ne priporoča zaradi možnosti nastanka kutane fistule.

Malnutricija

Malnutricija je pogosta pri kronični pankreatitis zaradi pankreatične eksokrine in endokrine insuficience, kroničnih bolečin in nauzee v kombinaciji s pogostim prekomernim uživanjem alkohola in kajenjem.

Priporoča se redno spremljanje statusa prehranjenosti (npr. točkovnik NRS - 2002) in po potrebi določitev nivojev v maščobi topnih vitaminom (A, D, E, K), Zn., Mg, in glikiranega hemoglobina. Pri pacientih z malnutricijo je indicirana peroralno nadomeščanje pankreatičnih encimov in dietetično svetovanje. Nizko-maščobne diete se ne priporočajo, razen v primeru neobvladane steatoreje. Večina pacientov ob dietetičnem svetovanju ne potrebuje dodatni oralnih nutritivnih pripravkov.

Pacienti z kronični pankreatitis imajo veliko tveganje za osteoporozo in patološke frakture, priporoča se redno merjenje kostne gostote in nivoja vitamina D (14).

Diabetes

Priporoča se letno spremljanje Hb1Ac in glukoze na tešče. Terapija je pri 25 % pacientov z DM tip 3c težka in povezana s pogostimi hipoglikemijami. Ob blagi hiperglikemiji in abstinenci od alkohola se lahko uvede terapija z metforminom, drugi peroralni antidiabetiki niso priporočljivi. Večinoma je kmalu potrebna terapija z insulinom.

Rak

Incidenca raka je trebušne slinavke je povišana do 13x z 4% življenjskim tveganjem. Največje tveganje imajo pacienti s hereditarnim pankreatitisom (69x), še dodatno če kadijo. Dokaz začetnega raka trebušne slinavke je v sklopu kroničnega pankreatitisa zelo težaven, tako da ni priporočil za presejanje. Odsvetuje se tudi določanje Ca 19-9. Pri hereditarnem pankreatitisu je možno spremljanje Ca19-9 in letni EUZ, opisane je tudi možnosti terapije s totalno pankreatektomijo in avtotransplantacijo B-Langerhansovih otočkov.

Literatura

1. Etemad, B. & Whitcomb, D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 120, 682–707 (2001).
2. Forsmark, C. E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 144, 1282–1291.e3 (2013).
3. Uys, C. J., Bank, S. & Marks, I. N. The pathology of chronic pancreatitis in Cape Town. *Digestion* 9, 454–468 (1973).
4. Yadav, D. & Lowenfels, A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 144, 1252–1261 (2013).
5. Yadav, D. et al. Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and the Risk of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis. *Arch. Intern. Med.* 169, 1035–1045 (2009).
6. Whitcomb, D. C. Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders. *Gastroenterology* 144, 1292–1302 (2013).
7. Phillip, V. et al. Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 9, 995–1000.e3 (2011).
8. Lankisch, P. G., Löhr-Happe, A., Otto, J. & Creutzfeldt, W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 54, 148–155 (1993).
9. Layer, P. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 107, 1481–1487 (1994).
10. Ammann, R. W., Akovbiantz, A., Largiader, F. & Schueler, G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86, 820–828 (1984).
11. Morgan, D. E., Smith, J. K., Hawkins, K. & Wilcox, C. M. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 821–826 (2003).
12. Renou, C., Grandval, P., Ville, E. & Laugier, R. Endoscopic treatment of the main pancreatic duct: correlations among morphology, manometry, and clinical follow-up. *Int. J. Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol.* 27, 143–149 (2000).
13. Cui, Y. & Andersen, D. K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. IAP AI* 11, 279–294 (2011).
14. al, L. J., et. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). - PubMed - NCBI. Available at: <https://cmk-proxy.mf.uni-lj.si:3077/pubmed/?term=ueg+chronic+pancreatitis>. (Accessed: 1st April 2017)
15. Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) et al. [S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS)]. *Z. Gastroenterol.* 50, 1176–1224 (2012).
16. Strum, W. B. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome. *J. Clin. Gastroenterol.* 20, 37–41 (1995).
17. Coté, G. A. et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 9, 266–273; quiz e27 (2011).

Hereditarni in avtoimunski pankreatitis

Hereditary and autoimmune pancreatitis

Jan Drnovšek*, Lojze Šmid

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 20–29

Ključne besede: hereditarni, avtoimunski pankreatitis

Key words: hereditary, autoimmune pancreatitis

IZVLEČEK

Akutni pankreatitis (AP) je pogosta bolezen trebušne slinavke z incidenco 50 primerov na 100.000 prebivalcev. Zanj je značilna pasasta bolečina pod rebrihoma in porast serumske koncentracije pankreatičnih encimov. V večini primerov (40–70 %) ga povzročita obstrukcija žolčevoda zaradi žolčnih kamnov ali toksični učinek alkohola (35 %). Drugi pomembni, a redkejši vzroki so presnovni (hiperlipidemija, hiperkalcemija), infekcijski, medikamentozni, morfološki in iatrogeni dejavniki. Hereditarni pankreatitis (HP) in avtoimunski pankreatitis (AIP) sta izredno redki obliki pankreatitisa. HP je avtosomno dominantna dedna bolezen, ki vodi do neravnovesja med dejavniki, ki zavirajo tripsinogen in tistih, ki ga aktivirajo in sicer v korist slednjih, kar sproži aktivacijsko kaskado prebavnih encimov in posledično vnetje trebušne slinavke. AIP je kronično vnetje trebušne slinavke, pogojeno z avtoimunskim vnetnim procesom z obilno limfocitno infiltracijo in fibrozo trebušne slinavke.

ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract, leading to emotional, physical, and financial human burden. The incidence is estimated 50 cases per 100.000 worldwide. Patients with AP typically present with epigastric or left upper quadrant pain, combined with elevated pancreatic laboratory tests. The etiology of AP can be readily established in most patients. The most common cause of AP are gallstones (40–70 %) and alcohol abuse (25–35%). Other, but rare causes of AP are metabolic causes (hypercalcemia, hyperlipidemia), infectious agents, medications, morphological features of pancreas and pancreatic injury due to iatrogenic causes. Hereditary pancreatitis (HP) and autoimmune pancreatitis (AIP) are extremely rare causes of acute pancreatitis. HP is an autosomal dominant genetic condition, where mutations increase autocatalytic conversion of trypsinogen to active trypsin, while it is still in the pancreas, which leads to inflammation. Autoimmune pancreatitis (AIP) is the pancreatic manifestation of a systemic fibroinflammatory disorder due to lymphocyte infiltration and fibrosis.

*Jan Drnovšek, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jan_drnovsek@yahoo.de

HEREDITARNI PANKREATITIS

Definicija in epidemiologija

Hereditarni pankreatitis (HP) je avtosomsko dominantno dedna bolezen z 80 % penetranco. Na dedovanje vpliva nepopolna penetranca, variabilna ekspresija in obstoj raznih vzročnih mutacij (1). Nekateri o HP govorijo že, kadar ni jasnega vzroka pankreatitisa in ima bolnik vsaj enega sorodnika z nepojasnjenim kroničnim pankreatitisom (2). Natančnejša je definicija, ki jo uporablja evropski register dednega pankreatitisa in družinskega raka trebušne slinavke (EUROPAC) (3). Bolnik s HP naj bi imel vsaj dva sorodnika prvega kolena ali tri sorodnike drugega kolena dveh ali več generacij s kroničnim pankreatitisom nepojasnjenega vzroka. Zaradi različnih kliničnih opredelitev bolezni je otežena medsebojna primerjava rezultatov raziskav, enotna definicija bolezni pa bi omogočila tudi jasno epidemiološko opredelitev HP. Čeprav so vsi bolniki s kroničnim pankreatitisom bolj ogroženi za rakom trebušne slinavke, pa med njimi močno izstopajo bolniki s HP. Za rakom trebušne slinavke namreč zbolijo kar štirje od desetih bolnikov s kroničnim HP (4).

Patogeneza

Pankreatični prebavni encimi so v obliki neaktivnih prekurzorjev, kot sta kationski in anionski tripsinogen, shranjeni v zimogenih granulah acinarnih celic. V normalnih razmerah je njihova aktivacija skrbno nadzorovana – do nje privede šele delovanje enterokinaze v dvanajstniku. V acinarnih celicah je na tripsinogen vezan zaviralec serinskih proteaz Kazal tipa 1 (SPINK1), ki ustavlja razgradnjo tripsinogena v tripsin. Že nastali tripsin pa razgrajuje samega sebe in s tem zmanjša lastno delovanje na druge prebavne encime. Nepravilnosti v delovanju SPINK1 in zgradbi tripsinogena vodijo do neravnovesja med dejavniki, ki aktivacijo tripsina zavirajo, in tistimi, ki jo vzpodbujajo, in sicer v korist slednjih, kar sproži aktivacijsko kaskado prebavnih encimov in posledično vnetje trebušne slinavke (5).

Kationski tripsinogen – PRSS1

Mutacije gena za kationski tripsinogen (PRSS1) so najpomembnejši vzrok HP. Najpogostejša med njimi, R122H (6), povzroči odpornost tripsina na razgradnjo samega sebe (avtoproteolizo), kar prepreči delovanje omenjenega pomembnega varnostnega mehanizma za odstranjevanje prezgodaj aktiviranega tripsina v acinarnih celicah (7). Druga najpogostejša mutacija, N21I, spremeni prostorsko zgradbo tripsinogena in s tem zniža njegovo afiniteto za proteazni zaviralec SPINK1, kar pospeši spontano pretvorbo tripsinogena v tripsin (8). Ostale, mnogo redkejšje mutacije PRSS1 (A16V, D22G in K23R) vplivajo na mesto cepitve signalnega peptida med nastankom tripsinogena in povzročijo bodisi njegovo napačno usmerjanje skozi celične predelke ali pa po spremembi zgradbe molekule pospešijo njegovo aktivacijo (9).

Zaviralec serinskih proteaz Kazal tipa 1 – SPINK1

Kronični pankreatitis je povezan tudi z mutacijo gena N34S za SPINK1 (10); največkrat so bolniki homozigoti za mutirani alel in zato velja ta mutacija za recesivno (11). Družinske obremenjenosti pri teh bolnikih pogosto ni; mutacijo N34S so tako našli kar pri 43 % bolnikov z idiopatskim kroničnim pankreatitisom z zgodnjim nastopom bolezni (12).

Zanimivo je, da je relativno pogosta tudi pri bolnikih z alkoholnim (13) in tropskim (14) kroničnim pankreatitisom in očitno je predispozicija za razvoj bolezni ob delovanju dodatnih škodljivih dejavnikov.

S cistično fibrozo povezana transmembranska regulatorna beljakovina

Opisana je tudi povezava med kroničnim pankreatitisom in mutacijami s cistično fibrozo povezane transmembranske regulatorne beljakovine (CTRF) (15). Povezava ni presenetljiva, saj se v sklopu cistične fibroze pri 1–2 % bolnikov pojavi tudi kronični pankreatitis (16).

Po drugi strani naj bi bila med bolniki s kroničnim pankreatitisom skoraj tretjina nosilcev vsaj ene od mutacij CTRF, pri nekaterih pa so hkrati našli tudi mutacijo gena za kationski tripsinogen ali SPINK1 (10, 11).

Dejavniki okolja

Poleg podedovanih dejavnikov na razvoj HP vpliva tudi okolje. V zanimivi raziskavi so Amann in sodelavci (10) preučevali pare enojajčnih dvojčkov s HP. Od sedmih preučevanih parov so kronični pankreatitis obeh dvojčkov opisali le pri štirih parih. Trije bolniki z izraženim pankreatitisom so imeli zdrave brate dvojčke (oz. sestre dvojčice), dejavnikov okolja, ki bi utegnili vplivati na razvoj bolezni, pa ta raziskava ni opredelila. Nanje sta posredno pokazali dve drugi. HP se pojavlja pogosteje v dveh starostnih obdobjih, s prvim vrhom okoli osmega leta starosti in drugim med 18. in 24. letom; nastop bolezni v zgodnji odrasli dobi tako časovno sovпада s začetkom uživanja alkohola (17, 18). Med bolniki s kasnejšim nastopom HP pa je bilo v eni od raziskav tudi več kadičev kot v asimptomatski skupini (18). Predpostavki o škodljivem učinku alkohola in kajenja pri razvoju HP sicer nista statistično potrjeni, a sta skladni z znano vlogo alkohola pri nastanku kroničnega pankreatitisa in spoznanju o hujšem poteku alkoholnega ali idiopatskega kroničnega pankreatitisa pri bolnikih, ki kadijo (19, 20).

Potek bolezni

HP se začne s ponavljajočimi se epizodami akutnega pankreatitisa, navadno v otroštvu ali mladosti, lahko pa se prvič pojavi šele v poznejši odrasli dobi (21). Potek akutnih epizod se v ničemer ne razlikuje od akutnega pankreatitisa drugih vzrokov. Bolnik lahko občuti le ponavljajoče se nenadne bolečine v epigastriju (22). Navadno imajo bolniki dve do štiri ponovitve letno, redko pride ob njih do zapletov, kot so nekroze, tromboza vranične vene (23), nastanek psevdocist (24) ali celo do smrti (25). Tudi kronični pankreatitis,

ki se razvije po opisanih epizodah, se ne razlikuje od idiopatskega juvenilnega kroničnega pankreatitisa pri otrocih ali kroničnega idiopatskega ali alkoholnega pankreatitisa pri odraslih (26); le psevdociste so pri HP nekoliko pogostejša najdba (27). Raziskava EUROPAC je kumulativno tveganje za razvoj eksokrine insuficience trebušne slinavke pri bolnikih s HP ocenila na 8,4 % pri 20 letih in 60,2 % pri 70 letih, za nastop endokrine insuficience s sladkorno boleznijo pa na 4,4 % pri 20 letih in 47,6 % pri 50 letih (3).

Zanimiv je podatek Reboursa in sodelavcev, ki so preučevali povezavo med HP in rakom trebušne slinavke. Zbrali so podatke bolnikov s HP velike večine (84 %) gastroenteroloških centrov v Franciji in vseh relevantnih francoskih laboratorijev za humano genetiko; v svoji raziskavi so tako zajeli 200 bolnikov (Francija je imela tega leta 61 milijonov prebivalcev) (28, 29). Ugotovili so, da je HP vzrok enega do dveh odstotkov bolnikov s kroničnim pankreatitisom (3, 30).

Genetske preiskave

Identifikacija mutacij, ki so povezane s HP, in vse večja dostopnost genetskih preiskav omogočata določanje genov, ki povzročajo HP, pri bolnikih tudi pri vsakdanjem kliničnem delu. Smernice mednarodnega združenja za pankreatologijo (IAP) (26) svetujejo uporabo genetskega testiranja pri kliničnem delu le pri simptomatskih bolnikih, ki po seznanitvi s preiskavo vanjo privolijo in za katere velja, da prebivajo bodisi epizodo rekurentnega akutnega pankreatitisa, kateremu ni mogoče pripisati vzroka, bodisi nepojasnjen (idiopatski) kronični pankreatitis in imajo (oziroma so imeli) med bližnjimi sorodniki bolnika z nepojasnjenim pankreatitisom.

Pri otrocih je smiselno genetske preiskave opraviti že ob prvi epizodi pankreatitisa neznane etiologije in pri družinsko obremenjenih otrocih s ponavljajočimi se bolečinami v trebuhu. Glede na to, da genetsko testiranje asimptomatskih otrok tudi v primeru pozitivnega rezultata nima praktičnih

posledic, ga smernice odsvetujejo. Preiskovancem, pri katerih laboratorijski testi potrdijo mutacijo, je treba pojasniti izvid, poudariti nepredvidljivost poteka HP in zakonitosti njegovega dedovanja. Povedati jim je treba, da so hudo ogroženi z rakom trebušne slinavke, in jim ponuditi strategijo, s katero bi poskusili ogroženost zmanjšati oz. raka vsaj zgodaj odkriti in zdraviti.

Hereditarni pankreatitis in rak trebušne slinavke

Kronični pankreatitis katerega koli vzroka zveča ogroženost z rakom trebušne slinavke. Najverjetnejši mehanizem je progresivna akumulacija mutacij ob stalni celični regeneraciji v okolju vnetnega odziva ob pogostih poškodbah tkiva. Kot sta pokazali dve epidemiološki raziskavi povezave kroničnega pankreatitisa in raka trebušne slinavke, se v skupini bolnikov s kroničnim pankreatitisom rak pojavlja med 3,8- in 16,5-krat pogosteje kot v celotni populaciji (39). Navedeni raziskavi pa med preučevanimi bolniki nista vključevali tistih s HP. IAP je pred sedmimi leti sprejela smernice za preprečevanje raka trebušne slinavke pri bolnikih s HP in za njihovo presejanje ter zdravljenje (41). Priporočila za preprečevanje nastanka raka trebušne slinavke so usmerjena v zmanjševanje dejavnikov tveganja, kar pomeni v prvi vrsti odsvetovanje kajenja. Zmanjšanje pogostosti epizod akutnega pankreatitisa upočasnjuje napredovanje HP (42). Bolniki naj bi zato ne uživali alkohola in se izogibali jemanju zdravil, ki lahko povzročijo akutni pankreatitis. Presejanje za zgodnje odkrivanje raka pankreasa bi moralo biti omogočeno vsem bolnikom s HP, starejšim od 40 let, in naj bi po priporočilih obsegalo endoskopsko ultrazvočno preiskavo ali računalniško tomografijo (CT) z uporabo kontrastnega sredstva ali magnetnoresonančno (MR) tomografijo z MR holangiopankreatikografijo (MRCP). Zdravljenje bolnikov s HP in rakom trebušne slinavke naj bi potekalo tako, kot teče pri bolnikih, ki HP nimajo, razen pri kirurškem posegu, kjer je svetovana odstranitev celotnega organa, da bi v preostalem tkivu trebušne slinavke kasneje ne prišlo do metahronega karcinoma.

AVTOIMUNSKI PANKREATITIS

Definicija in epidemiologija

Avtoimunski pankreatitis (AIP) je kronično vnetje trebušne slinavke in je pankreatična manifestacija sistemskega avtoimunskega vnetnega procesa, pogojenega z obilno limfocitno infiltracijo in posledično fibrozo trebušne slinavke (31–34).

Zaenkrat menimo, da AIP ni samostojna bolezen, ampak je del širše sistemske fibrozirajoče bolezni z različnimi kliničnimi lastnostmi. Poleg prizadetosti trebušne slinavke lahko sistemski vnetni proces vključuje tudi prizadetost žolčnih izvodil, žlez slinavk, ledvic, retroperitonealnih organov in bezgavk. V prizadetih organih je prisotna limfoplazmocitna infiltracija s številnimi IgG4-pozitivnimi vnetnicami (več kot 10 celic na vidno polje), povišan serumski titer IgG4 in multifokalna skleroza prizadetih tkiv in organov (35–37).

Prvi zapisi segajo v leto 1961, ko je While Sarles s sodelavci prvič opisal omenjeno entiteto. Doslej so opisali že več primerov AIP, ki so po ocenah japonskih, korejskih in italijanskih raziskav vzrok 4–6 % vseh kroničnih pankreatitsov. V osnovi gre za redko bolezen, incidenca na Japonskem je ocenjena na 0,82 primera na 100.000 prebivalcev (38–41).

Dvakrat pogosteje zbolevalo ženske kot moški, oboji so običajno starejši od 50 let, predvsem v obdobju med 60. in 70. letom starosti (42–44).

Patogeneza:

Vzroki AIP še niso popolnoma pojasnjeni, številne raziskave predvidevajo, da so glavni razlog za nastanek bolezni nepravilnosti v imunskem odzivu.

V serumu bolnikov je mogoče dokazati hipergamaglobulinemijo, zvišan titer IgG4 in pogosto različna avtoimunska protitelesa. Japonski raziskovalci so pri svojih bolnikih odkrili povezavo s haplotipom HLA-DRB1 in HLA-DQB1 (45). IgG4 vnetnice so

najverjetneje povezane z vnetnim odgovorom na sprožilni antigen, ki pa še ni popolnoma znan.

Med diagnostično najznačilnejše spremembe AIP spada obsežna infiltracija trebušne slinavke z IgG4-pozitivnimi limfociti in plazmatkami. Ker se spremembe v imunskem odzivu prekrivajo tudi z drugimi oblikami kroničnega vnetja pankreasa, še ni jasno, ali je AIP izolirana bolezen trebušne slinavke, ali pa del sistemske avtoimunske bolezni (46, 47).

Novejše raziskave so pokazale, da je pri človeku zelo verjetno sprožilni oziroma tarčni antigen v trebušni slinavki poleg laktoferina in CA-II še karbonska anhidraza IV (CA-IV), torej encim, ki se nahaja v epitelijskih celicah izvodil trebušne slinavke. CA-IV pa je na zunajcelični strani plazemske membrane epitelijskih celic izvodil trebušne slinavke, v epiteliju žolčnih izvodil, ledvičnih tubulov, požiralnika in ostalih delov prebavne cevi. Avtoimunski epitelitis omenjenih organskih sistemov je verjetno ključni patogenetski proces AIP oziroma obširnejših sistemskih bolezni. V vnetnem procesu AIP so udeleženi številni mediatorji oziroma citokini: tumor nekrotizirajoči faktor nekroze alfa (TNF-alfa), interleukini 1, 2, 6, 8, 10 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) in interferon-gama (IFN-gama). Limfociti T, ki sproščajo IL-2, TNF-alfa in IFN-gama, sprožajo celično imunost, aktivacijo makrofagov, citotoksičnost in spodbujajo limfocite B k sintezi opsonizacijskih ter

komplement vezujočih protiteles, medtem ko večina IL sproža humoralne in alergijske reakcije (48–52).

Patohistološki podtipi avtoimunskega pankreatitisa

Zadnje raziskave predlagajo klasifikacijo AIP v dva podtipa, in sicer AIP tip 1 in AIP tip 2, ki se razlikujeta glede na demografske in patohistološke značilnosti ter sočasno prizadetost drugih organov.

Tip 1 AIP je pogostejši in bolj poznan kot AIP tip 2. Dosedanji diagnostični algoritmi so usmerjeni v prepoznavanje AIP tip 1, diagnozo AIP tip 2 lahko zaenkrat postavimo le patohistološko. V obeh primerih je indicirana debeloigelna biopsija, saj z zgolj s citološko preiskavo ne pridobimo podatka o arhitekturnih spremembah spremenjene trebušne slinavke (60). Tankoigelna biopsija je tako nepovedna.

Poleg patohistoloških značilnosti se obe obliki AIP razlikujeta tudi glede na epidemiološke, populacijske in serološke dejavnike. Kljub opisanim razlikam pa oba podtipa ni vedno moč razlikovati zaradi prekrivanja diagnostičnih kriterijev (61).

Klinična slika

Najpogostejša klinična manifestacija AIP je zaporna zlatenica, pridruženi pa so lahko tudi drugi simp-

Tabela 1: Patohistološke razlike med AIP tip 1 in 2 (55-59)

AIP tip 1	AIP tip 2
Znan kot limfoplazmatični sklerozirajoči pankreatitis (ang. »lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis« - LPSP). Patohistološke spremembe zajemajo periduktalni limfoplazmatični infiltrat bogat z IgG4 vnetnicami, storiformno fibrozo in obstruktivni flebitis brez granulocitnih epitelijskih lezij (ang. »granulocyte epithelial lesion« - GEL). Omenjene spremembe so bile opisovane predvsem v kirurških resektatih trebušne slinavke, pri igelnih biopsijah pa v pomembno manjšem deležu (do 44 % v študiji Zhang in sodelavcev). Ghazale in sodelavci so prisotnost IgG4 vnetnic ugotavljali pri 15 % karcinomov treb.slinavke brez znakov LPSP in povišan titer IgG4 v serumu pri 5–10 % bolnikov z malignomom pankreasa.	Znan kot idiopatski duktocentričen pankreatitis (ang. »idiopathic duct centric pancreatitis« -IDCP). Patohistološko je prisoten predvsem nevtrofilni infiltrat lobusov izvodil, opisan kot granulocitne epitelijske lezije (GEL). Prizadetost sistema izvodil vodi v njihov propad. Pri tem podtipu AIP ne ugotavljajo povišanih IgG4 in/ali sočasne prizadetosti drugih organov, tudi klinični odgovor na zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi je nezadovoljiv.

tomi in znaki prizadetosti trebušne slinavke kot so bolečina, povišane vrednosti pankreatičnih encimov in vnetnocelični infiltrat, ki je s slikovnimi preiskavami lahko viden kot solitarna tumorska lezija. V kronični fazi bolezni se pojavi steatoreja, dodatno še motena toleranca za glukozo v 50–70 % zaradi sočasne prizadetosti endokrine funkcije. Ugotavljamo tudi znake prizadetosti drugih organov (žolčna izvodila, žleze slinavke, ledvice, retroperitonealni organi in bezgavke). Najpogostejši bolezenski spremembi, pridruženi AIP, sta kronična vnetna črevesna bolezen in primarni sklerozirajoči holangitis.

V kolikor gre res za AIP (še brez razvite fibroze), bodo ti bolniki ugodno odgovorili na zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom (62–64).

Slikovne preiskave

Transabdominalni ultrazvok je preiskava izbora pri bolniku z zlatenico in bolečino v trebuhu, s katero kot vzrok bolnikovih težav izključimo žolčne konkremente, lahko pa v sklopu AIP prikažemo hipohogen pankreatični parenhim in razširjen glavni pankreatični vod. *Računalniška tomografija (CT)* prikaže edematozno, hipodenzno in klobasasto oblikovano trebušno slinavko z zapoznelim ojačanjem kontrasta v pozni fazi. Opisane spremembe so patognomonične za AIP. Podobno sliko poda tudi *magnetno resonančno slikanje (MR)* oziroma *MR holangiopankreatografija (MRCP)*. Prednost omenjene preiskave je manjša izpostavljenost ionizirajočem sevanju in boljša ocena biliarnega in pankreatičnega sistema izvodil. *Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP)* prikaže dilatiran pankreatični vod brez prestenotične dilatacije, dandanes je njena vloga predvsem terapevtska. Pomembno mesto v diagnostičnem postopku ima *endoskopski ultrazvok (EUS)*, ki omogoča sočasen odvzem biopsij pankreatičnega parenhima (65–68). Porazdelitev patoloških infiltratov v trebušni slinavki v sklopu AIP je lahko povsem nehomogena, zaradi česar je histološki izvid igelne biopsije lažno negativen. Vloga biopsije trebušne slinavke pri bolnikih s

sumom na AIP ni potrditev bolezni, temveč predvsem izključitev tumorskih procesov oziroma raka trebušne slinavke.

Serološke preiskave

V sklopu AIP ugotavljamo povišano serumsko koncentracijo IgG4. AIP lahko z veliko verjetnostjo potrdimo, če ob značilni klinični sliki in suspektnih izvidih slikovnih preiskav beležimo dvakrat povišan titer IgG4 nad normalno vrednostjo (t.j. IgG4 >280 mg/gl).

Potrebno je opozoriti na dve situaciji. Kljub značilnemu histološkemu izvidu z infiltracijo pankreatičnega parenhima z IgG4, je lahko serumska koncentracija slednjih normalna. Dodatno pri 10 % pankreatičnih tumorjev ugotavljamo nespecifično povišan titer IgG4, čeprav ne gre za IgG4 vezano bolezen (69).

Diagnostični algoritem

Postavitev diagnoze je težavna in vključuje klinično sliko, slikovne (CT, MRI, MRCP, ERCP) in serološke preiskave, patohistološki pregled biopsije pankreatičnega parenhima in klinični odgovor na zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi. Dilema, ali je avtoimunski pankreatitis samostojna bolezen ali le ena od možnih manifestacij obsežnejše sistemske bolezni, še ni pojasnjena, zanesljivo pa je, da je bolezen heterogena, z različnimi kliničnimi lastnostmi. Ker japonska diagnostična priporočila ne zahtevajo nujne patohistološke analize tkiva trebušne slinavke, je možnih veliko lažno negativnih rezultatov. Da bi z večjo verjetnostjo izključili druge bolezni trebušne slinavke, predvsem tumorje, in tako zanesljivo potrdili avtoimunski pankreatitis, je skupina raziskovalcev na kliniki Mayo med diagnostične smernice predlagala še vključitev odziva na zdravljenje s kortikosteroidi, manj značilne spremembe, odkrite s slikovnimi diagnostičnimi metodami, serološke označevalce in patohistološko analizo tkiva trebušne slinavke.

V tabeli 2 so prikazani diagnostični kriteriji za AIP, ki so plod dela ameriških (Mayo klinika) in azijskih raziskovalcev (Japonska, Koreja). Za potrditev diagnoze je potreben skupek naštetih kriterijev.

Glede na japonske smernice lahko sum na AIP potrdimo na podlagi izpolnjenih diagnostičnih kriterijev I. skupine in enega izmed kriterijev iz II. skupine, ali pa samo na podlagi kriterijev III. skupine. Avtorji priporočil dopuščajo možnost dodatnega diagnostičnega kriterija, to je klinični odgovor na zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

V kolikor obstaja utemeljen sum na AIP, a bolnik zadošča samo kriterijem iz I. skupine, moramo kortikosteroidno zdravljenje uvesti previdno, pred tem pa izključimo morebitni karcinom trebušne slinavke.

Skupno obem priporočilom, tako ameriškim in japonskim, je za AIP značilen izgled trebušne slinavke na slikovnih preiskavah, t.j. difuzno povečan žlezni parenhim s hipodenznim robom in zapoznelim ojačanjem kontrasta v pozni fazi slikanja.

Histološka potrditev prisotnosti LPSP je prav tako skupna točka obeh priporočil, ki je diagnostična za AIP. Klinični odgovor na terapevtski poskus s sistemskim kortikosteroidom lahko razlikuje seronegativni AIP od raka trebušne slinavke, saj po 14-dnevnem zdravljenju pride do izboljšanja postvnetnih zožitev pankreatičnega voda (70).

Kljub številnim skupnim točkam obstajajo tudi mnoge razlike. Japonska priporočila vsebujejo diagnostični ERCP, ki pa ima v zahodni Evropi in Ameriki dandanes zgolj terapevtsko vlogo. Razlike so tudi pri serološkem testiranju. Ameriška priporočila upoštevajo le povišan titer IgG4, japonska pa poleg njih upoštevajo tudi povišana IgG ter prisotnost drugih avtoprotiteles (antinuklearna protitelesa, revmatoidni faktor, antilaktoferin, antikarbonska anhidraza 2).

Zdravljenje

Klinični odziv na sistemski kortikosteroid je ena izmed glavnih značilnosti AIP. Zdravljenje pričnem

Tabela 2: Ameriška in japonska priporočila za diagnostični algoritem AIP

HISORt kriteriji (Chari et al., Mayo Clinic, 2006)	Asian Diagnostic Criteria for AIP (2008)
<p>SKUPINA A (izpolnjen <u>vsaj en</u> kriterij):</p> <p>Patohistološki izvid biopsije pankreasa prikazuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - limfoplazmicitni infiltrat z storiformno fibrozo in obliterantnim flebitisom (LPSP) ali - limfoplazmicitni infiltrat z storiformno fibrozo in prisotnimi >10 IgG4 celic na vidno polje. 	<p>SKUPINA I – SLIKOVNA DIAGNOSTIKA (izpolnjena oba kriterija):</p> <ul style="list-style-type: none"> - s slikovno diagnostiko dokazane morfološke spremembe pankreasa in - s slikovno diagnostiko dokazane difuzne/segmentne/fokalne zožitve pankreatičnega voda, pogosto s pridruženimi zožitvami žolčnega voda.
<p>SKUPINA B (izpolnjeni <u>vs</u>i kriteriji):</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT/MR znaki AIP in - pankreatografsko nepravilno oblikovan pankreatični vod in - povišan titer serumskih IgG4 >140 mg/dl 	<p>SKUPINA II – SEROLOGIJA (izpolnjen <u>vsaj eden</u> kriterij):</p> <ul style="list-style-type: none"> - visoki nivoji serumskih IgG ali IgG4 ali - prisotnost avtoprotiteles
<p>SKUPINA C (izpolnjeni <u>vs</u>i kriteriji):</p> <ul style="list-style-type: none"> - neopredeljena bolezen pankreasa z izključenimi bolezenskimi procesi, vključno rak pankreasa in - povišan titer serumskih IgG4 in/ali prizadetost drugih organov/tkiv v sklopu IgG4 bolezni in - izboljšanje ali normalizacija klinične slike po zdravljenju s kortikosteroidi 	<p>SKUPINA III – PATOHISTOLOŠKI IZVID BIOPSIJE PANKREASA</p> <ul style="list-style-type: none"> - limfoplazmicitni infiltrat s fibrozo in IgG4 vnetnicami

z metilprednizolonom v odmerku 30–40 mg dnevno oz. 0,6 mg na kg telesne teže. Zdravljenje traja največ 12 tednov. Po dveh do treh tednih zdravljenja pride do kliničnega izboljšanja in regresije morfoloških sprememb trebušne slinavke, izboljša se endokrina in eksokrina funkcija trebušne slinavke. Do normalizacije serumskih IgG4 pride šele po več mesecih. Po 4. tednu zdravljenja pričnemo s stopenjskim zniževanju odmerka kortikosteroida do popolne ukinitve. Pomen vzdrževalnega zdravljenja z nizkim odmerkom KS še ni popolnoma jasen. Učinek zdravljenja spremljamo s slikovnimi preiskavami, predvsem CT.

ZAKLJUČEK

Hereditarni in avtoimunski pankreatitis sta redki obliki pankreatitisa. Novejše analize so prinesle številna nova spoznanja o patogenezi in patofiziologiji obeh boleznih, hkrati pa ostaja več diagnostičnih dilem, kako bolnike z omenjenima boleznima prepoznati in zdraviti. Prepoznavanje HP je nujno in terja skrbno sledenje teh bolnikov, saj so močno ogroženi za razvoj kroničnega pankreatitisa in raka trebušne slinavke. Na AIP pomislimo pri bolniku, ki ima kronični pankreatitis brez jasnega sprožilnega vzroka in z avtoimunsko prizadetostjo drugih tkiv ali organov.

Literatura

1. Teich N, Mossner J. Hereditary chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (1): 115–30.
2. Rosendahl J, Bodeker H, Mossner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 1.
3. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (3): 252–61.
4. Whitcomb DC, Applebaum S, Martin SP. Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 880: 201–9.
5. Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad Med J* 2006; 82 (974): 775–8.
6. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14 (2): 141–5.
7. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45 (3): 317–22.
8. Gorry MC, Ghabbaideh D, Furey W, Gates LK, Jr., Preston RA, Aston CE, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113 (4): 1063–8.
9. Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117 (1): 7–10.
10. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, LassU, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25 (2): 213–6.
11. Kuwata K, Hirota M, Nishimori I, Otsuki M, Ogawa M. Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2003; 38 (4): 365–70.
12. Truninger K, Witt H, Kock J, Kage A, Seifert B, Ammann RW, et al. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (5): 1133–7.
13. Witt H, Luck W, Becker M, Bohmig M, Kage A, Truninger K, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA* 2001; 285 (21): 2716–7.
14. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Sriram PV, Singh L. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet* 2002; 39 (5): 347–51.
15. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339 (10): 645–52.
16. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55 (1): 86–95.

17. Sibert JR. Hereditary pancreatitis in England and Wales. *J Med Genet* 1978; 15 (3): 189–201.
18. Keim V, Bauer N, Teich N, Simon P, Lerch MM, Mossner J. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene. *Am J Med* 2001; 111 (8): 622–6.
19. Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21 (2): 115–9.
20. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Ogawa M, Ohno Y. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: A case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas* 2000; 21 (2): 109–14.
21. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: New insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45 (3): 317–22.
22. Rosendahl J, Bodeker H, Mossner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 1.
23. McElroy R, Christiansen PA. Hereditary pancreatitis in a kinship associated with portal vein thrombosis. *Am J Med* 1972; 52 (2): 228–41.
24. Fried AM, Selke AC. Pseudocyst formation in hereditary pancreatitis. *J Pediatr* 1978; 93 (6):950–3.
25. Sossenheimer MJ, Aston CE, Preston RA, Gates LK, Jr., Ulrich CD, Martin SP, et al. Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multicenter Pancreatic Study Group (MMPSG). *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (7): 1113–6.
26. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: Guidelines for indications, counseling, consent and privacy issues. *Pancreatol* 2001; 1 (5): 405–15.
27. Whitcomb DC. Inflammation and cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287 (2): G315–9.
28. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (1): 111–9.
29. [cited 2008 4.2.2008]; Available from: http://www.insee.fr/fr/ffc/pop_age3.htm.
30. Kloppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions. *Mod Pathol* 2007; 20 (Suppl 1): S113–31.
31. Kamisawa T. IgG4-related sclerosing disease. *Intern. Med.* 45(3),125–126 (2006).
32. Fukumori K, Shakado S, Miyahara T et al. Atypical manifestations of pancreatitis with autoimmune phenomenon in an adolescent female. *Intern. Med. (Tokyo)* 44(8),886–891 (2005).
33. Saeki T, Nishi S, Ito T et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern. Med. (Tokyo)*, 46(17),1365–1371 (2007).
34. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 41(12),1197–1205 (2006).
35. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 344(10),732–738 (2001).
36. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod. Pathol.* 20(1),23–28 (2007).
37. Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clin. Chim. Acta.* 367(1–2),181–184 (2006).
38. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol.* 42(Suppl. 18),6–8 (2007).
39. Kim KP, Kim MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity. *Gastroenterology* 126(4),1214 (2004).
40. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis is increasing in Japan. *Gastroenterology* 125(5),1557–1558 (2003).
41. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 51(1),1–4 (2002).
42. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol.* 42(Suppl. 18),6–8 (2007).
43. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 51(1),1–4 (2002).
44. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 27(8),1119–1127 (2003).
45. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 122(5),1264–1269 (2002).
46. Silverman WB. Autoimmune pancreatitis: more common and important than we thought? *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 109–10.
47. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683–87.
48. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. *The Japanese Experience. JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6 (Suppl I): 89–96.
49. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Nagao K, Kamada M, Onishi S. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54:274–81.
50. Qu WM, Miyazaki T, Terada M, Okada K, Mori S, Kanno H, et al. A novel autoimmune pancreatitis model in MRL mice treated with polyinosinic polycytidylic acid. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 27–34.
51. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: Revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626–31.
52. Dajčman D. Avtoimunski pankreatitis – prikaz primera. *Gastroenterolog* 2007; 12 (1): 15–21

53. Sugumar A, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). *Pancreas* 37(4),497–497 (2008).
54. Park DH, Kim M-H, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* DOI: gut.2008.155853v1 (2009) (Epub ahead of print).
55. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod. Pathol.* 20(1),23–28 (2007).
56. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 102(8),1646–1653 (2007).
57. Yadav D, Notohara K, Smyrk TC et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 1(2),129–135 (2003).
58. Lara LP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 7(2),101–106 (2005).
59. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4(8),1010–1016 (2006).
60. Levy MJ, Wiersma MJ, Chari ST. Chronic pancreatitis: focal pancreatitis or cancer? Is there a role for FNA/biopsy? Autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 38(Suppl. 1),S30–S35 (2006).
61. Sugumar A, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) and idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) are distinct clinical forms of autoimmune pancreatitis (AIP). *Pancreas* 37(4),497–497 (2008).
62. Lara LP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 7(2),101–106 (2005).
63. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N. Engl J. Med.* 355(25),2670–2676 (2006).
64. Chutaputti A, Burrell MI, Boyer JL. Pseudotumor of the pancreas associated with retroperitoneal fibrosis: a dramatic response to corticosteroid therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 90(7),1155–1158 (1995).
65. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 43(6),403–408 (2008).
66. Kitano M, Kudo M, Maekawa K et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 53(6),854–859 (2004).
67. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 233(2),345–352 (2004).
68. Irie H, Honda H, Baba S et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am. J. Roentgenol.* 170(5),1323–1327 (1998).
69. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 102(8),1646–1653 (2007).

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke

Exocrine pancreatic insufficiency

Rado Janša*

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 30–35

Ključne besede: trebušna slinavka, eksokrina insuficienca trebušne slinavke, odkrivanje bolezni, simptomi, zdravljenje EIP

Key words: pancreas, exocrine pancreatic insufficiency, diagnosis, symptoms, treatment of EPI

POVZETEK

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke (EIP) je bolezensko stanje, za katerega je značilno zmanjšano izločanje encimov trebušne slinavke v prebavno cev. Pri določenih bolezenskih stanjih prebavne cevi, zlasti po kirurških operacijah, pa je izločanje encimov lahko normalno, vendar le-ti ne pridejo v stik s hranili ob pravem času. Vse to privede do maldigestije in posledične malabsorpcije in malnutricije. Izločanje encimov trebušne slinavke je odvisno od hormonske in nevrnalne signalizacije; do okvare sekretorne funkcije pa lahko pride na več različnih načinov. Vzroke za EIP delimo na: pankreatične ali primarne in nepankreatične ali sekundarne. EIP je pogosto spregledana diagnoza, zlasti pri bolezenskih stanjih izven pankreasa, saj je simptomatika velikokrat neznačilna ali pa borna. Klinična slika s steatorejo je prisotna le pri najhujših oblikah EIP. EIP diagnosticiramo na podlagi klinične slike in s testi pankreatične funkcije, ki jih delimo na direktne in indirektne. Osnova zdravljenja predstavlja nadomestna encimska terapija, prav tako pa je pomembna sprememba življenjskega sloga in dodatno uživanje vitaminskih pripravkov.

ABSTRACT

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a medical condition which is characterized by reduced secretion of pancreatic enzymes in the alimentary tract. In certain disease states of the gastrointestinal tract, especially after surgery, however, the secretion of enzymes may be normal, but they don't come in contact with the nutrients at the right time. All this leads to maldigestion and consequent malabsorption and malnutrition. The secretion of pancreatic enzymes is dependent on hormonal and neural signals; a malfunction of the secretory functions can occur in several different ways. The reasons for EPI can be divided into: pancreatic or primary and non-pancreatic or secondary. EPI is often overlooked, particularly in conditions outside the pancreas, because the symptoms are often non-significant. Only in the most severe forms of EPI steatorrhea is present. EPI is diagnosed based on the clinical picture and pancreatic function tests, which are divided into direct and indirect. The basis of the treatment represents an enzyme replacement therapy; but it is also important to introduce a change in lifestyle and an additional intake of vitamin pre-

*doc. dr. Rado Janša

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: rado.jansa5@gmail.com.

Dolgoročni cilji pri zdravljenju EIP: vpliv na korekcijo prehrane, na simptomatiko ter zdravljenje osnovne bolezni, kadar je to mogoče.

parations. The long-term targets for the treatment of EPI are: the introduction of a change in the diet, treatment of symptoms and treatment of the underlying disease, whenever possible.

UVOD

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke (EIP) je bolezensko stanje, za katerega je značilno zmanjšano izločanje encimov trebušne slinavke v prebavno cev, kar privede do maldigestije in posledične malabsorpcije in malnutricije (1). Vzroki so številni in lahko zelo različni. Delimo jih na pankreatične ali primarne in nepankreatične ali sekundarne (1–4). Ocenjena prevalenca eksokrine insuficienca trebušne slinavke je za moške 8 in za ženske 2/ 100.000 ljudi (5). Klinična slika bolnikov s polno razvito boleznijo se najpogosteje kaže z malnutricijo, za katero je značilna izguba telesne teže, težava pa je odkrivanje blagih oblik (fekalna elastaza med 100–200 mcg/g). Pri EIP je lahko v krvi manj mikrohranil, maščobotopnih vitaminov ter lipoproteinov, kar glede na študije povezujejo z višjo obolevnostjo ter umrljivostjo (večja verjetnost zapletov malnutricije in kardiovaskularnih obolenj). Poleg znižane telesne teže je značilna tudi trebušna simptomatika s krčji, napihnjenostjo ter drisko ali celo steatorejo, ki pomeni prisotnost neprebavljenih maščob v blatu (blato je mastno, lepljivo in zelo neprijetnega vonja). Steatoreja je prisotna le pri bolnikih s hudo obliko eksokrine insuficienca trebušne slinavke (6, 7).

EIP tudi v blagih oblikah, ne le v hudih, močno zniža kvaliteto življenja, diagnosticiramo pa jo s pomočjo klinične slike ter testov pankreatične funkcije. Zdravljenje vključuje prilagoditev življenjskega sloga, nadomeščanje z vitaminskimi pripravki ter encimsko nadomestno zdravljenje z

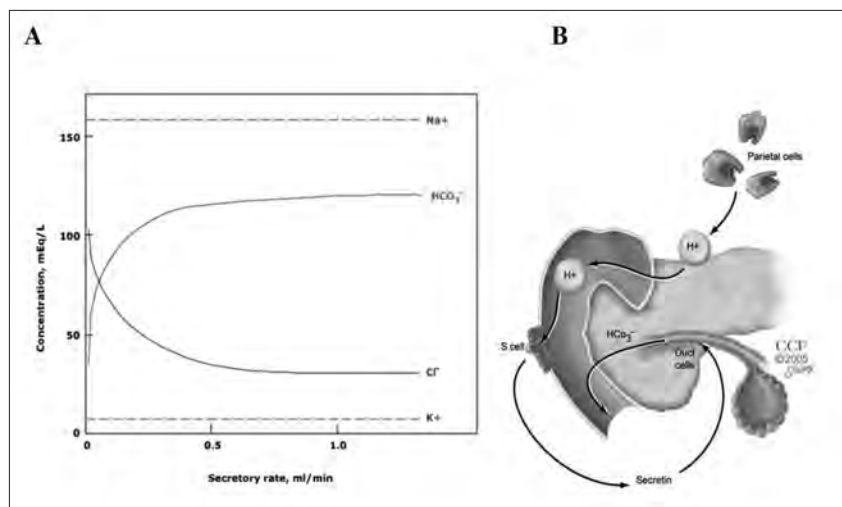
encimi trebušne slinavke (PERT). Dolgoročna cilja sta odprava klinične simptomatike ter popravek malnutricije in zdravljenje osnovne bolezni, kadar je le-ta prisotna.

FIZIOLOGIJA EKSOKRINEGA DELA TREBUŠNE SLINAVKE

Trebušna slinavka dnevno izloči približno 1500ml pankreatičnega soka, ki je običajno brezbarven, izotoničen in alkalen, z visoko vsebnostjo prebavnih encimov.

Pankreatična sekrecija je pod hormonskim in nevroalnim nadzorom. Glavna regulatorna hormona sta **sekretin** in **holecistokin (CCK)**. Oba delujeta preko negativne povratne zanke.

Sekretin se sprošča iz duodenalne sluznice, stimulus za sekrecijo je prisotnost kisle vsebine, ki prispe iz želodca v dvanajstnik. Sekretin deluje na sproščanje vode in bikarbonata iz interlobularnih duktalnih celic, ki se nato izloča v pankreatična izvodila (Slika 1).



Slika 1: Krivulja elektrolitov v pankreatičnem soku po stimulusu s sekretinom (A) in zanka delovanja sekretina (B)

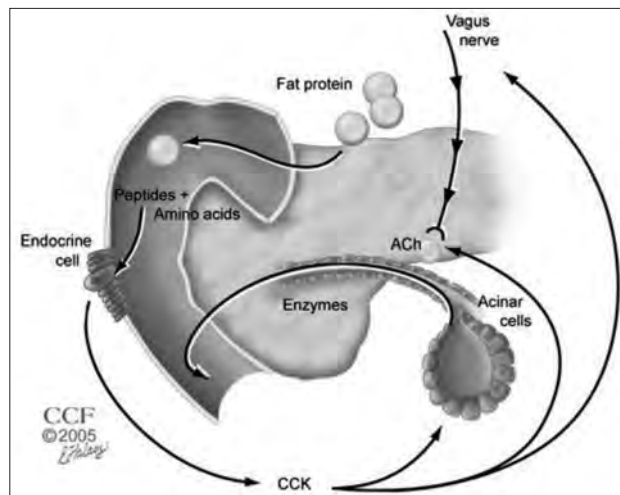
CCK se sprošča iz enterocitov kot odgovor na prisotnost proteinov in maščob v lumnu dvanajstnika. Ima direkten vpliv na acinarne celice pankreasa, vpliva tudi preko vagusa. Stimulira sproščanje proencimov v pankreatični sok (Slika 2 in 3).

ETIOLOGIJA EKSOKRINE INSUFICIENCE TREBUŠNE SLINAVKE

EIP je vzročno **pankreatična ali primarna** ali pa **nepankreatična ali sekundarna** (8,9).

1. Vzroki pankreatične ali primarne EIP:

- akutni in kronični pankreatitis – najpogostejši vzrok, razlogi so najrazličnejši.
- cistična fibroza – zaradi okvarjenih klorovih transporterjev pride do precipitacije proteinov v duktulih trebušne slinavke in posledičnega močno oslabiljenega delovanja.
- sladkorna bolezen tipa 1 in 2
- obstrukcija pankreatičnega voda (npr. ampularni ali pankreatični tumor)
- Shwachman-Diamondov sindrom (SDS) – gre za redko avtosomno recesivno obolenje, ki se kaže s EIP, disfunkcijo kostnega mozga, predispozicijo za levkemična obolenja ter skeletnimi abnormalnostmi (10)



Slika 2: Zanka delovanja CCK

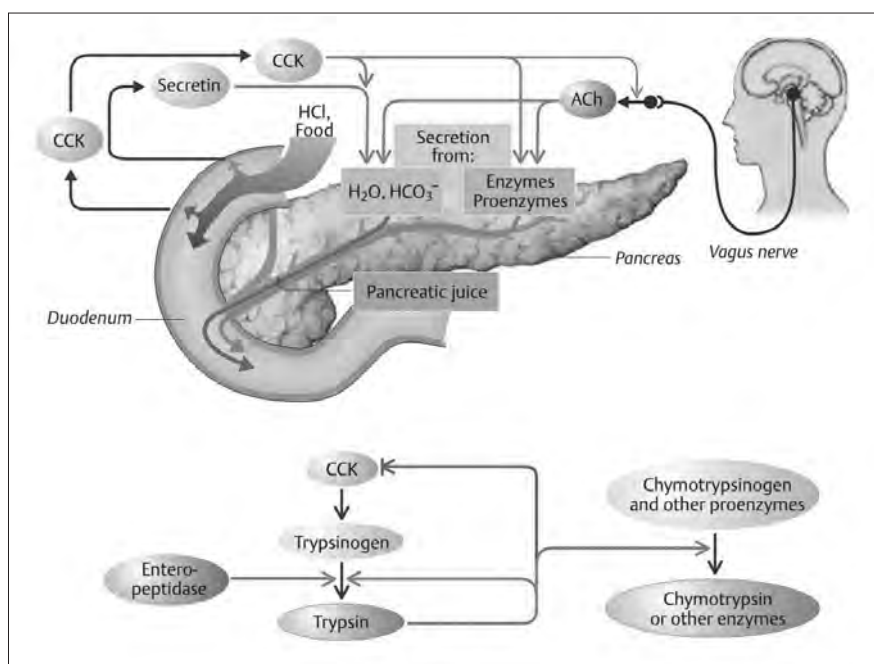
2. Vzroki nepankreatične ali sekundarne EIP:

- celiakija – EIP odkrijemo pri približno tretjini bolnikov. Predvsem, kadar smo pri zdravljenju celiakije neuspešni, moramo pomisliti na EIP
- Crohnova bolezen
- Zollinger-Ellisonov sindrom – zaradi hiperacidnosti pride do inaktivacije pankreatičnih encimov
- pankreatični in gastrointestinalni kirurški posegi - kakršenkoli kirurški poseg, ki poruši neuro-humoralno os, zmanjša pankreatično stimulacijo ali povzroči izgubo

pankreatičnega parenhima lahko pripelje do EIP, prav tako resekcija dela zgornjih prebavil ob ohranjeni trebušni slinavki (5, 11, 12, 13)

KLINIČNA SLIKA

Glavna simptoma hude oblike PEI sta steatoreja in izguba telesne teže (6, 7). Pacienti se pritožujejo zaradi diareje, ki je pogosto vodena, kar odseva osmotsko preobremenitev črevesja, flatulence, abdominalnih kolik in zatekanja okončin, včasih celo ascitesa. Laboratorijsko ugotavljamo hipoalbuminemijo,



Slika 3: Fiziologija izločanja eksokrinega dela trebušne slinavke

anemijo (ki je lahko makro ali mikrocitna), motnje koagulacije, lahko tudi osteopenijo.

Steatoreja je posledica malabsorpcije maščob, blato je svetlejšje, zelo neprijetnega vonja, lepljivo. Pacienti povedo, da blato plava na površju vode in ga je zelo težko odstraniti iz straniščne školjke. Izguba telesne teže in utrujenost sta pogosta. Prav tako lahko izguba telesne teže izvira iz pridružene bolezni kot sta npr. celiakija oz kronična vnetna črevesna bolezen.

Flatulenca in abdominalne kolike so posledica bakterijske fermentacije neprebavljene hrane in raztezanja črevesne stene ob obilici plinov.

Kot rezultat malabsorpcije proteinov lahko ugotovljamo hipoalbuminemijo, kar se klinično kaže s perifernimi edemi. V zelo napredovalem stadiju se tem lahko pridruži tudi ascites.

Anemija zaradi malabsorpcije je lahko mikrocitna (zaradi pomanjkanja železa) ali makrocitna (zaradi pomanjkanja vitamina B12) kadar je razlog za EIP Crohnova bolezen.

Motnje koagulacije so posledica pomanjkanja vitamina K in posledično hipoprotrombinemije. Klinično najpogosteje ugotavljamo ekhimoze, včasih tudi hematurijo ali meleno.

Presnovna kostna bolezen se razvije zaradi pomanjkanja vitamina D, lahko pride do osteopenije in osteomalacije. V izjemnih primerih opazamo hude kostne bolečine s patološkimi frakturami. Zaradi nizkih zalog kalcija se lahko razvije sekundarni hiperparatiroidizem.

Zaradi elektrolitskega neravnovesja (hipokalcemija in hipomagneziemija) lahko pride do nevrološke simptomatike s krči. Zaradi malabsorpcije vitaminov lahko pride do generalizirane mišične šibkosti (pantotenska kislina in vitamin D), periferne nevropatije (tiamin), izgubljenega občutka za vibracijo in propricepcijo (kobalamin), nočne slepote (vitamin A) ali zgbkov (biotin).

DIAGNOSTIKA

V diagnostiki in dokazovanju bolezni zmanjšanega delovanja eksokrinega dela trebušne slinavke so poleg klinične slike in natančne anamneze na voljo

Tabela 1: Klasifikacija EIP glede na sekretin CKK test in fekalno elastazo (1, 5)

Sekrecija encimov ter bikarbonata (s-CKK test)	Fekalna elastaza
Blaga >75 %	100–200 mcg/g
Srednja 30–75 %	50–100 mcg/g
Huda <30 %	<50 mcg/g

Tabela 2: Diagnostična natančnost posameznih testov pankreatične funkcije (1, 14)

	TEST	SENZITIVNOST	SPECIFIČNOST
DIREKTNA STIMULACIJA	Sekretin-holecistokinin test	89–97 %	>90 %
	Lundth test	88–92 %	>90 %
	Endoskopski sekretinski test	70–80 %	Ni podatkov
	S sekretinom stimulirana MRCP	80–85 %	90%
INDIREKTNI TEST	Pankreo-lavril test	39–100 %	55–100 %
TEST BLATA	elastaza	37–100 %	93 %
	himotripsin	25–96 %	84 %
DIHALNI TEST	Dih. Test C13	70–81 %	Ni podatkov

različni direktni ali indirektni testi. Diagnostično vrednotenje testov je zlasti pri blagih do zmernih oblikah EIP težavna (Tabela 1). V praksi uporabljamo določanje elastaze v blatu, v zadnjem času pa se uveljavlja sekretinski MRCP (mnogo večja senzitivnost in specifičnost) (14). Dihalni testi so se uporabljali le v študijske namene (Tabela 2).

Testi EKSOKRINE funkcije trebušne slinavke:

Direktni testi

1. Lundhov test
2. Stimulacija z eksogenimi hormoni
3. Sekretinski test
4. Holecistokininski (CCK) test
5. Sekretinsko-CCK test

Indirektni testi

1. Serumski tripsinogen
2. Količina maščobe v blatu
- 3. Elastaza in himotripsin v blatu**
4. Pankreolaurilni test
5. Dihalnitest
- 6. Sekretinski MRCP**

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje eksokrine insuficience trebušne slinavke je večstopenjsko, in vključuje spremembe življenjskega sloga (z izogibanjem mastni hrani, omejitvijo vnosa alkohola, opustitvijo kajenja, in uravnoteženo dieto); nadomeščanje z vitaminskimi pripravki (predvsem lipidotopnimi – A, D, E, K). **Glavno terapevtsko orodje pa predstavlja terapija z nadomeščanjem pankreatičnih encimov per os (PERT) (8).**

PERT (Pancreatic enzyme replacement therapy) je osnova zdravljenja EIP. Pankreatični encimi, ki se uporabljajo za zdravljenje, so pridobljeni iz prašičjih trebušnih slinavk.

Celokupni dnevni odmerek je razdeljen po posameznih obrokih, kar pomeni npr. 3 glavni obroki in

2 malici, kjer je količina encimov pri malici polovica encimov, ki jih pacient zaužije ob glavnih obrokih.

Začetni odmerek za glavni obrok je 20.000–40.000 E lipaze in za malico 10.000–20.000 E, oziroma na 1g maščobe 1000–4000 enot lipaze. Če ne pride do kliničnega izboljšanja, lahko odmerek po potrebi povišamo, vendar le do celokupnega odmerka 10.000 E lipaze/ kg telesne teže/ dan (15). Zdravljenje s PERT je načeloma varno, najpogostejši stranski učinek terapije je konstipacija.

V terapijo lahko vključimo tudi zaviralec protonske črpalke, ki zniža acidnost himusa in tako izboljša aktivnost PERT(1).

ZAKLJUČEK

Eksokrina insuficienca trebušne slinavke predstavlja problem, saj je zlasti v blagih do zmernih oblikah odkrita prepozno. Zato opozarjamo na različna primarna in sekundarna bolezenska stanja, pri katerih je EIP pogosto prisotna. Pri bolnikih z eksokrino insuficienco trebušne slinavke želimo doseči boljšo prehranjenost in izboljšanje resorpcije različnih hranil-vitaminov in oligoelementov, s tem pa tudi izboljšanje počutja in pomemben vpliv na imunost organizma.

Literatura

1. Löhner M, Oliver M, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterology Journal* 2013;1:279–83.
2. Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 198–201.
3. King S, Collins C, Crowder T, Matson A, Volders E. Nutritional management of cystic fibrosis in Australia and New Zealand. *Nutr Dietet* 2008;65: 253–8.
4. Banks PA, Freeman ML; Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379–400.
5. Pancreatic Section, British Society of Gastroenterology; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland; Royal College of Pathologists; Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005;54:Suppl 5:v1-v16.
6. Lowenfels AB, Sullivan T, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:90–5.
7. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997;112:1830–8.
8. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:116–22.
9. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:Suppl 1:S5–20.
10. Sanklecha M, Balani K. Chronic pancreatic insufficiency—think of Shwachmann Diamond Syndrome. *Indian Pediatr* 2012;49:417–8.
11. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:95–105.
12. Ali S, N T, M Gagloo, S Dhar. Revisiting The Problem Of Pancreatic Exocrine Insufficiency In Surgical Patients. *Internet J Surg* 2012;28.
13. Huddy JR, Macharg FM, Lawn AM, Preston SR. Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. *Dis Esophagus* 2013;26:594–7
14. Secretin-stimulated MR cholangiopancreatography: spectrum of...dosegljivo na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5110475/>
15. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH, Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010;193:461–7.

Diagnostika raka trebušne slinavke

Diagnosis of pancreatic cancer

Sanjo Finderle*

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 36–41

Ključne besede: rak trebušne slinavke, CA 19-9, zlatenica, hujšanje, bolečina, masa v trebuhu, računalniška tomografija, endoskopski ultrazvok

Key Words: pancreatic cancer, CA 19-9, jaundice, weight loss, pain, abdominal mass, computed tomography, endoscopic ultrasound

POVZETEK

Adenokarcinom trebušne slinavke spada med rake z zelo slabim preživetjem. Ozdravitev je možna le v primeru kirurške resekcije, ki pa je zaradi pozne postavitve diagnoze možna le pri 15–20 % bolnikov. Najpogosteje se pri bolnikih pojavljajo bolečina, zlatenica in izguba telesne mase. Diagnoze raka ne moremo postaviti samo s pomočjo simptomov in znakov, zato se poleg laboratorijskih preiskav poslužujemo predvsem računalniške tomografije trebuha in endoskopskega ultrazvoka, ki nam omogoča tudi pridobitev tkiva za patološko preiskavo. Ostale slikovne preiskave uporabimo redkeje.

ABSTRACT

Pancreatic adenocarcinoma is a highly lethal malignancy. Surgical resection is the only potentially curative treatment. Unfortunately, because of the late presentation, only 15–20% of patients are candidates for pancreatectomy. The most common presenting symptoms are pain, jaundice, and weight loss. It is not possible to reliably diagnose a patient with pancreatic cancer based on symptoms and signs alone. In addition to laboratory testing an abdominal computed tomography and an endoscopic ultrasound, which also allows tissue sampling, are typically obtained. We rarely use other imaging modalities.

*Sanjo Finderle, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

UVOD

Rak trebušne slinavke je osmi najpogostejši rak v Evropi (1). Tako pri moških kot pri ženskah zaseda četrto mesto po umrljivosti med vsemi raki v Evropi. Petletno preživetje je zelo slabo (~5 %) (2). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2013 v Sloveniji za rakom trebušne slinavke zbolelo 350 (183 moških in 167 žensk) in umrlo 356 bolnikov (175 moških in 181 žensk). Petletno preživetje je 5 % (3).

V trebušni slinavki lahko vznikne več vrst neoplazem, 85–90 % rakov predstavlja duktalni adenokarcinom, zato razumemo pod pojmom rak trebušne slinavke ravno to obliko (4).

Rak trebušne slinavke se najpogosteje pojavi pri starejših bolnikih. Srednja starost pri moških je 71 let in pri ženskah 75 let. Pri večini bolnikov gre za lokalno napredovalo oz. metastatsko obliko, kjer resekcija ni mogoča. Resekcija je možna pri 15–20 % bolnikov, petletno preživetje teh bolnikov je ~20 % (5).

Večina rakov trebušne slinavke (>80 %) je posledica sporadičnih mutacij. Pri majhnem deležu bolnikov (<10 %) gre za mutacije v genih zarodnih celic. Mutacije v genih BRCA2, p16, ATM, STK11, PRSS1/PRSS2, SPINK1, PALB2 so povezane z različnim tveganjem za razvoj raka (6). Dedni družinski rak trebušne slinavke se pojavi pri vsaj dveh sorodnikih prvega kolena (5–10 % primerov raka trebušne slinavke). BRCA2 je najpogostejša mutacija pri teh bolnikih (5).

Glavni dejavnik tveganja za pojav raka trebušne slinavke je kajenje. Kadilci imajo 25–35 % višje tveganje za pojav tega raka (7). Ostali dejavniki tveganja so še debelost, kronični pankreatitis, prehrana, uživanje alkohola, okužba z *Helicobacter pylori*, sladkorna bolezen, mucinozne pankreatične ciste ter nekatere kemične substance (5).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Z rakom trebušne slinavke so najpogosteje povezani bolečina v trebuhu (79 %), hujšanje (85 %) in zlatenica (56 %). Najdemo še bolečino v hrbtu, steatorejo, slabost oz. bruhanje, anoreksijo, hepatomegalijo, ascites, maso v trebuhu itd. (8). 60–70 % rakov trebušne slinavke vznikne v glavi trebušne slinavke, 20–25 % v korpusu in repu, pri 10–20 % gre za difuzno infiltracijo trebušne slinavke (9). Začetna prezentacija je odvisna od lokacije tumorja. Tumorji korpusa in repa trebušne slinavke so navadno diagnosticirani v bolj napredovanih stadijih kot tumorji glave, kjer zaradi pritiska tumorske mase pride do obstrukcije skupnega žolčnega voda in/ali pankreatičnega voda. Tu pogosteje najdemo tudi izgubo telesne mase in steatorejo. Tumorji lahko vraščajo v steno dvanajstnika in povzročijo obstrukcijski ileus (8, 10).

Pri bolnikih s simptomi, kot so hujšanje, bolečine, zlatenica in z UZ ugotovljene spremembe v trebušni slinavki, naredimo računalniško tomografijo trebuha s kontrastnim sredstvom (CT). Potrebno je oceniti velikost tumorja in zajetost arterijskega in venskega žilja ter določiti stadij s pomočjo TNM klasifikacije (Tabela 1) (11).

V kolikor ni vidnih zasevkov in je tumor po CT resektabilen, svetujemo endoskopski ultrazvok (EUZ). Z EUZ z veliko natančnostjo zaznamo vaskularno invazijo (senzitivnost 85 %, specifičnost 81 %) in napovemo resektabilnost tumorja (senzitivnost 90 %, specifičnost 86 %) (12). V kolikor gre za resektabilen tumor, histološka potrditev ni potrebna, saj bolezen histološko potrdimo ob operaciji. V kolikor je tumor mejno resektabilen oz. najdemo lokalno napredovalo bolezen, je potrebno opraviti z EUZ vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. V primeru, da CT pokaže lokalno napredovalo bolezen, prav tako svetujemo EUZ in EUZ vodeno aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. S pomočjo EUZ lahko biopsiramo tudi atipične bezgavke (še posebej portokavalno) oz. celo istočasno opravimo biopsijo jetrnih zasevkov. V kolikor so že na CT vidni jetrni zasevki, opravimo biopsijo le teh, saj je

Tabela 1: Rak trebušne slinavke – TNM klasifikacija in stadiji (11)

Primarni tumor (T)
TX = Primarnega tumorja ne moremo oceniti
T0 = Ni znakov primarnega tumorja
Tis = Karcinom in situ (vključuje tudi PanIn III klasifikacijo)
T1 = Tumor je omejen na trebušno slinavko, velik ≤2 cm
T2 = Tumor je omejen na trebušno slinavko, velik >2 cm
T3 = Tumor se razrašča zunaj trebušne slinavke, vendar ne zajema celiakalnega debela ali zgornje mezenterične arterije
T4 = Tumor zajema celiakalno deblo ali zgornjo mezenterično arterijo (primarno neresektabilen tumor)
Področne bezgavke (N)
NX = Področnih bezgavk ne moremo oceniti
N0 = Ni zasevkov v področnih bezgavkah
N1 = Zasevki v področnih bezgavkah
Oddaljeni zasevki (M)
M0 = Ni oddaljenih zasevkov
M1 = Oddaljeni zasevki

Anatomski stadiji			
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij IA	T1	N0	M0
Stadij IB	T2	N0	M0
Stadij IIA	T3	N0	M0
Stadij IIB	T1	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadij III	T4	Katerikoli N	M0
Stadij IV	Katerikoli T	Katerikoli N	M1

patološka potrditev diagnoze pogoj za nekirurško zdravljenje. Potrebno je poudariti, da je perkutana biopsija trebušne slinavke kontraindicirana pri potencialno resektabilnih tumorjih (5).

V večini primerov ima adenokarcinom trebušne slinavke na CT izgled hipodenzne tumorske mase z nejasnimi robovi. Kalcinacije ponavadi niso prisotne, lahko pa jih najdemo pri tistih tumorjih, ki vzniknejo

iz cističnih lezij. Ocenimo tudi lokalno razširjenost in opišemo povečane bezgavke. Zasevke najdemo najpogosteje v jetrih in na peritoneju. Glede na zajetost žilja se odločimo ali je tumor resektabilen, mejno resektabilen ali neresektabilen (Tabela 2) (13, 14).

Pri diagnosticiranju raka trebušne slinavke naredimo endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP) le izjemoma. ERCP sicer zelo natančno pri-

Tabela 2: Kriteriji resektabilnosti raka trebušne slinavke (NCCN) (13)

Stanje resektabilnosti	Arterije	Vene
Resektabilen	Tumor ni v stiku z arterijami (trunkus celiakus (TC), arterija mezenterika superior (AMS) ali skupna hepatična arterija (SHA)).	Tumor ni stiku z veno mezenteriko superior (VMS) ali portalno veno (PV) ali je v stiku $\leq 180^\circ$ brez nepravilnosti v konturi vene.
Mejno resektabilen²	<p>Glava/uncinatni procesus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor je v stiku s SHA in se ne širi proti TC ali bifurkaciji hepatične arterije, kar omogoča varno in popolno resekcijo ter rekonstrukcijo. Tumor obdaja AMS $\leq 180^\circ$. Prisotnost anatomskih različic in prisotnost tumorskega stika vpliva na resektabilnost. <p>Korpus/rep:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor obdaja TC $\leq 180^\circ$. Tumor obdaja TC $> 180^\circ$, vendar ni v stiku z aorto in gastroduodenalno arterijo (nekateri so mnenja, da je to neresektabilen tumor). 	<ul style="list-style-type: none"> Tumor obdaja VMS ali PV $> 180^\circ$. Prisoten je stik $\leq 180^\circ$ z nepravilnostmi v konturi vene. Prisotna je tromboza vene, vendar je le ta proksimalno in distalno primerna, kar omogoča varno in popolno resekcijo ter rekonstrukcijo. Tumor je v stiku s spodnjo veno kavo.
Neresektabilen²	<ul style="list-style-type: none"> Oddaljeni zasevki (vključno z zasevki v izven področnih bezgavkah). <p>Glava/uncinatni procesus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor obdaja AMS $> 180^\circ$. Tumor obdaja TC $> 180^\circ$. Tumor je v stiku s prvo jejunalno vejo AMS. <p>Korpus in rep:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor obdaja AMS ali TC $> 180^\circ$. Tumor je v stiku z TC in z aorto. 	<p>Glava/uncinatni procesus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekonstrukcija VMS/PV ni mogoča zaradi tumorske infiltracije ali okluzije (zaradi tumorja ali zaradi tromboze). Stik z najbolj proksimalno jejunalno veno, ki se drenira v VMS. <p>Korpus in rep:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekonstrukcija VMS/PV ni mogoča zaradi tumorske infiltracije ali okluzije (zaradi tumorja ali zaradi tromboze).

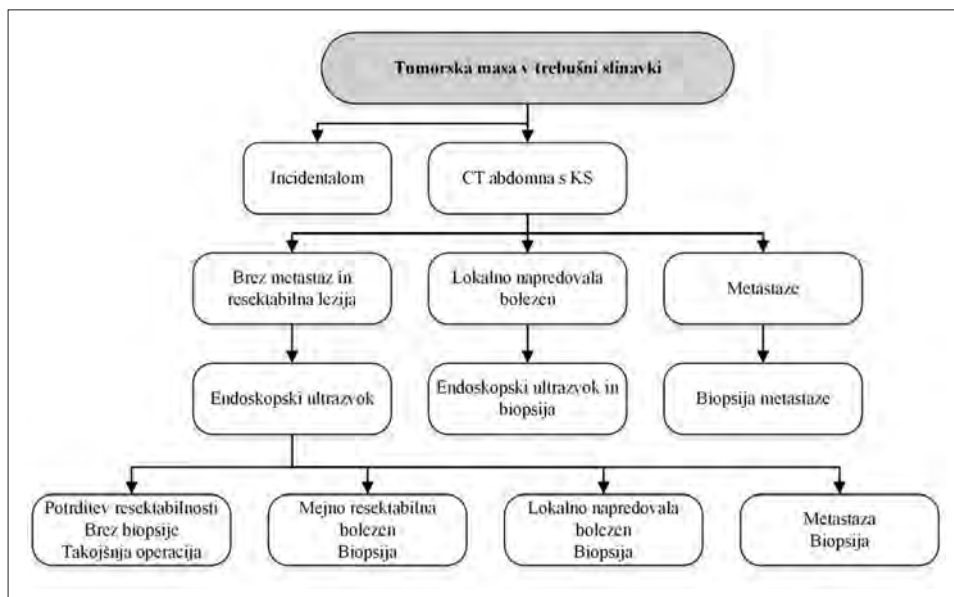
² Tumorski stik se lahko nakazuje s povečano opacificiranostjo maščevja, ki obdaja peripankreatično žilje (ponavadi vidno pri neoadjuvantni terapiji). Ta najdba na slikovni diagnostiki mora biti podana pri zamejivni in nato sledenju. Svetujemo, da se odločitev o resektabilnosti pri teh bolnikih sprejme po sklepu multidisciplinarnega konzilija

kaže biliarno drevo in pankreatične vode, hkrati pa je zelo senzitivna (92 %) in specifična (96 %) pri diagnosticiranju raka trebušne slinavke (15). Njegova slabost je v tem, da je to invazivna preiskava, ki je povezana s tveganjem za smrt (0,2 %) in zaplete kot so pankreatitis, krvavitev ali holangitis. Uporabljamo ga predvsem kot terapevtsko metodo pri holestazi, ki jo povzroča tumor (vstavitev opornice). Pred vstavitvijo opornice moramo opraviti CT.

Magnetna resonanca (MR) ni boljša kot CT (16). Kljub temu jo včasih uporabimo za oceno zajetosti žilja. Upo-

rabna je tudi za natančnejšo oceno jetrnih lezij, ki jih ne moremo opredeliti s CT. MR z magnetno resonančno holangiopankreatografijo (MRCP) se uporablja pri oceni cističnih lezij v trebušni slinavki in za oceno žolčnih vodov ter pankreatičnega voda. Je vsaj tako senzitivna in specifična kot ERCP pri zaznavi tumorjev trebušne slinavke, hkrati pa se izognemo tveganju za smrt in druge komplikacije povezane z endoskopskim posegom (17).

Pozitronsko emisijsko tomografijo uporabljamo pri diagnostiki raka trebušne slinavke le izjemoma (5).



Slika 1: Diagnostika tumorja trebušne slinavke

TUMORSKI MARKER CA 19-9

Karbohidratni antigen 19-9 (CA 19-9) je najpogostejši tumorski marker pri raku trebušne slinavke. Zvišane vrednosti so prisotne pri skoraj 80 % bolnikov z napredovalo boleznijo. Kljub temu pa niso diagnostični označevalci in niso kazalniki raka trebušne slinavke, saj so lahko povišane tudi pri drugih malignih in benignih boleznih (Tabela 3). Senzitivnost CA 19-9 je 70–92 %, specifičnost pa 68–92 % (18–22). Senzitivnost je višja pri večjih

Tabela 3: Bolezni, ki so povezane z zvišanim CA 19-9 (26)

Maligne
Adenokarcinom trebušne slinavke in nevroendokrini karcinomi
Rak žolčnih vodov (žolčnik, holangiokarcinom, rak papile Vateri)
Hepatocelični rak
Rak želodca, jajčnikov, kolorektalni rak (manj pogosto)
Rak pljuč, dojke, maternice (redko)
Benigne
Akutni holangitis
Ciroza in druge holestatske bolezni (tudi žolčni kamni)

tumorjih. Pri bolnikih, ki nimajo izraženega funkcionalnega Lewis-ovega antigena na površini eritrocitov, endotelija, epitela ledvic, genitourinarnega trakta in gastrointestinalnega epitela (5–10 % populacije), nikoli ne pride do povišanja CA 19-9 (23, 24). Vemo tudi, da pomeni predoperativna vrednost serumskega CA 19-9 ≥ 500 UI/mL slabšo prognozo preživetja po operaciji (5, 25).

ZAKLJUČEK

Umrljivost za rakom trebušne slinavke lahko zmanjšamo samo z zgodnjim odkrivanjem te bolezni in s tem povečanjem števila kurativnih kirurških resekcij. Pri bolniku s simptomi in znaki, ki sugerirajo to diagnozo, moramo takoj pričeti z ustreznimi diagnostičnimi postopki. Serumsko koncentracijo tumorskega markerja CA 19-9 merimo samo pri bolnikih s potrjeno diagnozo, preiskave se ne uporabljajo v presejalne namene.

Literatura

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostopno na URL: <http://www.globocan.iarc.fr>.
2. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol.* 2014.;25(8):1650–6.
3. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2016.
4. Kern SE, Goggins MG, Hruban R. Pancreas cancer: molecular biology and genetics. V: *Gastrointestinal Oncology: Principal and Practise*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, idr. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015.;26 Suppl 5:v56–68.
6. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015.;42(1):8–18.
7. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2004.;34(5):238–44.
8. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, idr. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* 2005.;7(5):189–97.
9. Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol.* 1999.;10 Suppl 4:82–4.
10. Finderle S, Štabuc B. Diagnostični algoritmi in zamejitev rakov prebavil. *Gastroenterolog.* 2016.;suplement 1:68–85.
11. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. New York, NY: Springer; 2010. 143–164 str.
12. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, idr. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP.* 2013.;14(5):484–97.
13. Tempero M, Malafa M, Al-Hawary M, Asbun H, Behrman S, Benson III A. Pancreatic adenocarcinoma, version 1.2016 [Internet]. 2016. Dostopno: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf
14. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009.;16(7):1727–33.
15. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma. Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas.* 1992.;7(1):66–86.
16. Bipat S, Phoa SSKS, van Delden OM, Bossuyt PMM, Gouma DJ, Laméris JS, idr. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005.;29(4):438–45.
17. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet.* 2000.;356(9225):190–3.
18. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, McLean A, Podolsky DK. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 1989.;110(9):704–9.
19. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, Ciecchanski A, Zinkiewicz K. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg.* 2006.;141(10):968–73; discussion 974.
20. van den Bosch RP, van Eijck CH, Mulder PG, Jeekel J. Serum CA19-9 determination in the management of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 1996.;43(9):710–3.
21. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, Barone D, Conio M, Aste H, idr. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer.* 1988.;61(10):2100–8.
22. Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, Bocchia P, Bersani M, Zerbi A, idr. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1987.;92(1):60–7.
23. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol.* 1999.;10 Suppl 4:145–9.
24. Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J, Le Moullac-Vaidye B, Ruvoën N, Clément M, idr. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie.* 2001.;83(7):565–73.
25. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, idr. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013.;20(7):2188–96.
26. Conditions associated with increased serum levels of the tumor marker CA 19-9 [Internet]. [citirano 11. marec 2017.]. Dostopno: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F52557&topicKey=ONC%2F2501&source=outline_link&search=pancreatic%20cancer&selectedTitle=1 ~ 150

Nevarnostni dejavniki za razvoj duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke

Risk factors for development of pancreatic ductal adenocarcinoma

Sanjo Finderle*, Borut Štabuc
UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo
Gastroenterolog 2017; suplement 1: 42–50

Ključne besede: rak trebušne slinavke, nevarnostni dejavniki, kajenje, kronični pankreatitis, družinski rakavi sindromi

Key words: pancreatic cancer, risk factors, smoking, chronic pancreatitis, familial cancer syndromes

POVZETEK

Adenokarcinom trebušne slinavke spada med rake s slabim preživetjem in visoko umrljivostjo. Na slabo preživetje vpliva nizek odstotek kurativnih resekcij zaradi lokalne razširjenosti in oddaljenih zasevkov. Nevarnostne dejavnike lahko razdelimo na tiste, na katere ne moremo vplivati (angl. non-modifiable/host factors) in tiste, ki so povezani z življenjskim slogom (angl. modifiable/environmental factors). Vplivati ne moremo na starost, dedne rakave sindrome, dedne oz. druge oblike kroničnega pankreatitisa, sladkorno bolezen in na krvno skupino. Z življenjskim slogom so povezani kajenje, debelost, uživanje alkohola in dieta.

ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinoma is highly fatal and has a poor prognosis. The reasons for low survival are low rates of curative resection due to local infiltration and distant metastases. Risk factors can be non-modifiable (age, familial cancer syndromes, race, hereditary and other forms of chronic pancreatitis, blood group, diabetes mellitus) and modifiable (obesity, smoking, diet, alcohol intake).

*Sanjo Finderle, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

UVOD

V trebušni slinavki lahko vznikne več vrst neoplazem, 85–90 % rakov predstavlja duktalni adenokarcinom, zato razumemo pod pojmom rak trebušne slinavke ravno to obliko. Najpogosteje gre za zmerno diferenciran adenokarcinom, najdeno pa tudi slabo oz. dobro diferencirano obliko (1). Iz duktalnih celic lahko vznikne tudi adenoskvamozni karcinom, ploščatocelični karcinom oz. velikocelični karcinom. Te oblike predstavljajo približno 2 % rakov trebušne slinavke (2, 3).

Incidenca raka trebušne slinavke v zadnjih dveh desetletjih narašča (4). Predpostavlja se, da bo v Združenih državah Amerike (ZDA) do leta 2030 rak trebušne slinavke na drugem mestu po umrljivosti (5). Rak trebušne slinavke je osmi najpogostejši rak v Evropi (6). Tako pri moških kot pri ženskah zaseda četrto mesto po umrljivosti med vsemi raki v Evropi (7). Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2013 v Sloveniji za rakom trebušne slinavke zbolelo 350 (183 moških in 167 žensk) in umrlo 356 bolnikov (175 moških in 181 žensk). Petletno preživetje je 5 % (8).

Večina rakov je diagnosticiranih v napredovalem stadiju, ko je bolezen neresektabilna, zato je srednje preživetje od 3 do 11 mesecev (9–11). Srednje preživetje bolnikov z resektabilnim rakom je od 13 do 24 mesecev (odvisno od stadija). Pet letno preživetje pri resektabilnem raku je boljše (10–30 %), vendar se manj od 10 % tumorjev odkrije tako zgodaj (9, 12, 13).

Na boljše preživetje najbolj vpliva zgodnje odkrivanje raka trebušne slinavke. Epidemiološke raziskave pa so identificirale nekatere nevarnostne dejavnike, s katerimi je povezano večje tveganje za razvoj tega raka.

NEVARNOSTI DEJAVNIKI ZA RAZVOJ RAKA TREBUŠNE SLINAVKE

Nevarnostne dejavnike lahko razdelimo na tiste, na katere ne moremo vplivati in tiste, ki so povezani z življenjskim slogom.

Dejavniki na katere ne moremo vplivati

Starost

Rak trebušne slinavke je redek v prvih treh desetletjih življenja. Po 30. letu začne incidenca eksponentno naraščati, svoj vrh doseže v 7. in 8. desetletju (14). Bolniki, pri katerih odkrijemo bolezen v zgodnjem stadiju, so v povprečju 2, 3 leta mlajši kot tisti z napredovalo boleznijo. To kaže na to, da pride do progressa iz zgodnjega v napredovali stadij v približno 1–2 letih (15).

Spol

Rak trebušne slinavke se pogosteje pojavi pri moških kot pri ženskah (razmerje 1,3:1). Več raziskav je preučevalo s hormoni povezane dejavnike tveganje (16, 17). Ena izmed zadnjih meta-analiz je zaključila, da reproduktivni hormoni niso povezani z večjim tveganjem za razvoj raka trebušne slinavke pri ženskah. To kaže na to, da najverjetneje pride do razlike v incidenci med moškimi in ženskami zaradi okoljskih dejavnikov, kot je npr. kajenje. Kljub temu obstaja možnost, da zaenkrat še ne poznamo vseh genetskih dejavnikov, ki vplivajo na incidenco in umrljivost pri moških ter ženskah (16).

Rasa

Rasna pripadnost je znan dejavnik za razvoj raka trebušne slinavke. V ZDA je incidenca pojava raka pri Afroameričanih višja kot pri kavkazijcih (14,8/100.000 pri Afroameričanih v primerjavi z 8,8/100.000 pri splošni populaciji) (18). V preteklosti so višjo incidenco pripisovali dieti, uživanju alkohola, kajenju in pomanjkanju vitamina D. Novejše epidemiološke raziskave pa kažejo na to, da najverjetneje k večjemu tveganju prispevajo tudi drugi dejavniki (19). Med te dejavnike spadajo rasno specifične genetske razlike, ki prispevajo k večjemu tveganju za nastanek mutacij zaradi izpostavljenosti znanim toksinom (npr. sposobnost za detoksikacijo produktov, ki nastanejo pri uživanju tobaka) (20, 21).

Krvna skupina

Velike epidemiološke raziskave so pokazale, da obstaja povezava med ABO krvnimi skupinami in tveganjem za razvoj raka trebušne slinavke. Bolniki s krvnimi skupinami A, AB in B imajo večje tveganje za razvoj tega raka kot pa tisti s krvno skupino O (razmerje obojestranskih (OR) za skupine A, AB, in B so 1,38 (95 % interval zaupanja (IZ) 1,18–1,62); 1,47 (95 % IZ 1,07–2,02) in 1,53 (95 % IZ 1,21–1,92)). Te najdbe podpirajo tudi rezultati genomske raziskave, ki je identificirala variante v ABO lokusu (9q34), ki je povezan z večjim tveganjem za razvoj raka trebušne slinavke (22). Patogenetski mehanizem, ki stoji za to povezavo, zaenkrat še ni znan.

Genetski dejavniki

Rak trebušne slinavke je tako kot ostali raki v osnovi genetska bolezen, ki jo povzročajo podedovane in pridobljene mutacije. Genetske variacije/mutacije igrajo pomembno vlogo tako pri družinskih kot pri sporadičnih pojavih raka. Več kot 80 % rakov se razvije zaradi sporadičnih mutacij, majhen delež pa je posledica podedovanih mutacij v zarodnih celicah.

1. Podedovane genetske mutacije (mutacije v zarodnih celicah)

Mutacije v zarodnih celicah so povezane z večjim tveganjem za razvoj raka trebušne slinavke pri določenih genetskih sindromih in nekaterih rakah trebušne slinavke, ki se pojavljajo pri otrocih določenih družin (Tabela 1).

– Družinski rak trebušne slinavke:

Definiran je kot pojav raka pri vsaj dveh sorodnikih prvega kolena osebe z rakom trebušne slinavke. Tveganje za nastanek raka raste eksponentno. Pri dveh sorodnikih je tveganje 18x večje, pri treh pa kar 57x večje (23). BRCA2 mutacija je najpogostejša podedovana mutacija, poročali pa so tudi o drugih mutacijah kot je PALB2.

– Družinski rakavi sindromi:

Povečano tveganje za razvoj raka trebušne slinavke najdemo pri številnih podedovanih rakavih sindromih. Med te spadajo družinski displastični nevusni sindrom, dedni pankreatitis, Peutz-Jeghersov sindrom, cistična fibroza, dedni rak dojke in jajčnikov, Fanconijeva anemija, familiarna adenomatozna polipoza, Li-Fraumenijev sindrom in Lynchov sindrom. Ti sindromi so povezani z mutacijami v zarodnih celicah pri določenih genih kot so BRCA2, p16, ATM, STK11, PRSS1, SPINK1 in PALB2, kar privede do različnega tveganja za nastanek raka trebušne slinavke (Tabela 1).

2. Pridobljene genetske mutacije (somatske mutacije)

– Genetsko tveganje pri ne-družinskem raku trebušne slinavke:

Tudi pridobljene mutacije v somatskih celicah lahko pripeljejo do razvoja raka trebušne slinavke. Z razvojem so povezane mutacije v štirih glavnih genih: K-ras (95 % tumorjev), CDKN2A (p16) (90 %), p53 (75 %) in SMAD4 (55 %) (24–26). Razvoj in rast raka poteka skozi več korakov preko iniciacije, progresije, invazije in na koncu do razvoja bolezni. Rak pankreasa izvira iz duktalnega epitelija in se razvije iz premaligne lezije v invazivnega raka. Napredovanje iz minimalno displastičnega epitelija (PanIN 1A in 1B) v hujšo displazijo (PanIN 2 in 3) ter na koncu v invazivni karcinom spremljajo zaporedna kopičenja mutacij. V celicah pride do aktivacije Kras2 onkogenega, inaktivacije tumor supresorskega gena CDKN2a/INK4a in na koncu inaktivacije tumor supresorskih genov TP53 in DPC4/SMAD4 (27). V povprečju tako pride do 63 genetskih alteracij, večina od teh je točkovnih mutacij. Spremembe vplivajo na 12 glavnih signalnih poti in procesov. Najdemo jih pri 67–100 % rakov pankreasa (28).

Boljše razumevanje patogeneze raka trebušne slinavke bo verjetno privedlo do razvoja biomarkerjev in bolj učinkovitega zdravljenja.

Kronični pankreatitis

Kronični pankreatitis je progresivno vnetje trebušne slinavke z destrukcijo acinarnih celic in patološko fibrozo. Etiološko gre najpogosteje za zlorabo alkohola, dedni pankreatitis in idiopatski pankreatitis. Kronični pankreatitis je nevarnostni dejavnik za razvoj raka trebušne slinavke. Deset-letno kumulativno tveganje je 1,8 %, 20 letno pa 4 %, neglede na etiologijo pankreatitisa (29).

Povezava med pankreatitisom in rakom trebušne slinavke je zelo pomembna pri sicer redkem avtosomno dominantnem dednem pankreatitisu. Tveganje za razvoj raka je 70x večje kot pri splošni populaciji, celokupno življenjsko tveganje je 40–55 % (30). Večje tveganje je posledica vnetja, ki ga spremljajo somatske in dedne mutacije. Kajenje še dodatno prispeva k povečanju tveganja.

Sladkorna bolezen

Sladkorna bolezen je hkrati dejavnik tveganja za razvoj raka trebušne slinavke, lahko pa je tudi manifestacija raka trebušne slinavke. Meta-analiza 88 raziskav (50

Tabela 1: Sindromi s predispozicijo za nastanek raka trebušne slinavke in tveganje za nastanek raka (65)

Skupina (mutiran gen)	Druge značilnosti	Relativno tveganje za nastanek raka	Življenjsko tveganje za nastanek raka do 70. leta starosti (incidenca)
Dedni rak dojke in jajčnikov (BRCA1)	Nagnjenost k raku dojke, jajčnikov, prostate	3	1,2 %
Dedni rak dojke in jajčnikov (BRCA2)	Nagnjenost k raku dojke, jajčnikov, prostate	3,5 do 10	2 do 5 %
Dedni rak dojke in jajčnikov (PALB2)		Ni znano	Ni znano
Peutz-Jeghersov sindrom (STK11)		132	11 do 66 %
Družinski displastični nevusni sindrom (CKDN2A)	Nagnjenost k nastanku melanoma, multiplim nevusom, atipičnim znamenjem (autosomno dominantno)	13 do 36	10 do 19 %
Lynchev sindrom (MLH1, MSH2, MSH6)	Nagnjenost k nastanku kolorektalnega raka in raka maternice	8,6	3,7 %
Li-Fraumeni (TP53)		Ni znano	Ni znano
Družinski rak trebušne slinavke + 1 sorodnik v prvem kolenu	Pankreatični duktalni adenokarcinom pri posamezniku z enim sorodnikom v prvem kolenu	4,6	
Družinski rak trebušne slinavke + 2 sorodnika v prvem kolenu	Pankreatični duktalni adenokarcinom pri posamezniku z dvema sorodnikoma v prvem kolenu	6,4	
Družinski rak trebušne slinavke + 3 sorodniki v prvem kolenu	Pankreatični duktalni adenokarcinom pri posamezniku s tremi sorodniki v prvem kolenu	32	
Dedni pankreatitis (PRSS1, SPINK1)	Avtosomno dominantno	50 do 82	25 do 44 %

kohortnih raziskav in 30 raziskav primerov s kontrolami) je pokazala večje relativno tveganje za raka trebušne pri bolnikih s sladkorno boleznijo v primerjavi z bolniki brez sladkorne bolezni (relativno tveganje (RR) 2,08; 95 % IZ 1,87–2,32) (31). Dlje kot ima bolnik sladkorno bolezen, večje je tveganje (32). Bolniki z novo odkritim rakom trebušne slinavke imajo večje tveganje za pojav sladkorne bolezni, še posebej znotraj treh let od postavitve diagnoze (33).

Raziskave kažejo tudi, da so z razvojem raka trebušne slinavke povezani tudi hiperglikemija, izpostavljenost visokim koncentracijam inzulina in inzulinska rezistenca (34).

Zdravila za sladkorno bolezen

Bazične in epidemiološke raziskave kažejo, da bi inzulin lahko povečal tveganje za razvoj raka trebušne slinavke. Inzulin poveča uporabo glukoze in proliferacijo rakavih celic z aktiviranjem MAP kinaz in PI3 kinaz ter zvečanjem ekspresije GLUT-1 receptorja (35). Bolniki, ki so zdravljeni z inzulinom imajo večje tveganje za razvoj raka (OR 3,54; 95 % IZ: 2,27–6,16) kot bolniki, ki so zdravljeni s peroralnimi antidiabetiki (OR 1,53; 95 % IZ: 1,06–2,23) (36). V nasprotju s tem pa bi morda lahko imeli bolniki, ki prejemajo metformin zmanjšano pojavnost raka trebušne slinavke (OR 0,38; 95 % IZ: 0,22–0,69) (37).

Pankratične ciste

Pankratične ciste so prisotne pri 15–20 % populacije. Bolniki z mucinoznimi cističnimi neoplazmami in intraduktalnimi papilarnimi mucinoznimi neoplazmami trebušne slinavke (IPMN) imajo večje tveganje za razvoj raka trebušne slinavke. Pri IPMN glavnega pankratičnega voda je srednje tveganje za nastanek raka 61,6 %, pri IPMN stranskih vodov pa 25,5 % (38). V kolikor se IPMN razvijejo v invazivnega raka, ga ponavadi imenujemo z IPMN povezan adenokarcinom. Pri bolnikih z IPMN obstaja tudi tveganje za razvoj običajnega raka trebušne slinavke, ki nastane na drugi lokaciji kot so ciste. Do raka pride pri 2–9 % bolnikov, ki jih spremljamo zaradi IPMN (39).

Dejavniki, ki so povezani z življenjskim slogom

Debelost in telesna aktivnost

Debelost (definirana kot indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) in povišan ITM sta dejavnika tveganja za razvoj raka trebušne slinavke. Meta-analiza je pokazala, da imajo debeli moški in ženske večje tveganje, kot tisti z normalno telesno težo (Moški: RR 1,36; 95 % IZ 1,07–1,73; Ženske: RR 1,34; 95 % IZ 1,22–1,46). Zmerna telesna aktivnost ugodno vpliva na tveganje, predvsem pri tistih z ITM $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (RR 0,45; 95 % IZ 0,29–0,70) (40).

Obstaja več predlaganih patogenetskih mehanizmov za povečano tveganje za raka trebušne slinavke z večanjem telesne teže. Debelost je lahko povezana s telesno nedejavnostjo, nezdravo prehrano in načinom življenja ter še neodkritimi genetskimi dejavniki, ki lahko igrajo vlogo pri povečanju tveganja. Na celičnem nivoju lahko adipociti sproščajo potencialne rakotvorne mediatorje, kot so adipokini, IGF in VEGF, ki povzročijo kronično vnetje, ki lahko igra vlogo pri nastanku raka (41).

Dieta

Trebušna slinavka sodeluje pri prebavi hranil. Opravljenih je bilo več raziskav, ki so iskale povezavo med dieto in rakom trebušne slinavke. Dokazi zaenkrat niso prepričljivi.

- Diete z visoko vsebnostjo nasičenih maščobnih kislin ali mesa, predvsem prekajenega oz. procesiranega, so bile povezane z večjim tveganjem za razvoj raka v več raziskavah (20, 42–44), vendar ne v vseh (45–47).
- Več raziskav (48–50) kaže na zaščitni učinek uživanje svežega sadja in zelenjave. Prospektivne raziskave zaenkrat niso potrdile te povezave (51).
- Preučevali so tudi vlogo 25-hidroksivitamina D. Višje vrednosti so bile povezane s 35 % znižanjem tveganja za raka trebušne slinavke (52).

Tabela 2: Dejavniki tveganja, ki so povezani z življenjskim slogom (66)

Dejavnik	Relativno tveganje	Prispevni delež
Kajenje	2	11–32 %
H. pylori okužba	1,5	4–25 %
Ne-0 krvna skupina	1,4	13–19 %
Sladkorna bolezen	1,4–2,2	1–16 %
Debelost	1,2–1,5	3–16 %
Uživanje rdečega mesa	1,1–1,5	2–9 %
Tvegano uživanje alkohola	1,1–1,5	9 %
Majhen vnos sadja in folata	0,5–1,0	<12 %

Alkohol

Za alkohol se že dolgo domneva, da je dejavnik tveganja za razvoj raka trebušne slinavke, saj igra vlogo pri nastanku kroničnega pankreatitisa. Alkohol ima različne vplive na eksokrino in endokrino funkcijo trebušne slinavke. Velja, da metabolizem etanola vpliva na intracelični redoks status, kar bi lahko imelo glavno vlogo pri nastanku kroničnega pankreatitisa in raka trebušne slinavke (53). Metabolizem etanola preko oksidacije z alkoholno dehidrogenazo ali preko mikrosomalnega oksidacijskega sistema generira toksične metabolite, kot so acetaldehid in reaktivne kisikove spojine. Ti metaboliti aktivirajo pankreatične stelatne celice, kar privede do fibroze in izpusta provnetnih mediatorjev (citokini, NF- κ B, COX-2). Posledično lahko pride do poškodbe celičnih organelov in genetskih mutacij, ki prispevajo k karcinogenezi.

Meta-analiza 19 prospektivnih raziskav je pokazala, da ima nizko oz. srednje tvegano pitje alkohola zanemarljiv oz. nič en vpliv na razvoj raka trebušne slinavke. Visoko tvegano pitje alkohola je bilo povezano z večjim tveganjem za razvoj raka (RR 1,15; 95 % IZ 1,06–1,25). Tveganje je bilo najvišje pri tistih, ki so uživali žgane pijače (RR 1,43; 95 % IZ 1,17–1,74) (54).

Vpliv uživanja alkohola na raka trebušne slinavke ponavadi težko ocenjujemo zaradi sočasnega kajenja.

Kajenje

Kajenje cigaret je najpomembnejši okoljski dejavnik za razvoj raka trebušne slinavke. Kadilci imajo 25–35 % višje tveganje (55). Trebušna slinavka v nasprotju s pljuči ni direktno izpostavljena tobačnim produktom. Karcinogeni jo dosežejo po krvnem obtoku ali morda preko žolča oz. vsebine v dvanajstniku, saj večina rakov trebušne slinavke vznikne v glavi (56). Meta-analiza 30 kohortnih raziskav je pokazala, da imajo kadilci 60 % večje tveganje za razvoj raka kot tisti, ki nikoli niso kadili (razmerje ogroženosti (HR) 1,61; 95 % IZ 1,12–2,32). Po prenehanju kajenja se tveganje počasi zmanjšuje, po 20 letih pride na izhodiščno vrednost (23). Tudi pasivno kajenje je povezano z večjim tveganjem za razvoj raka. Evropska prospektivna kohortna raziskava je pokazala, da imajo tisti, ki so bili v otroštvu izpostavljeni kajenju, dvakrat večje tveganje (57). Kajenje tudi močno poveča tveganje pri osebah z drugimi dejavniki tveganja. Bolniki z dednim pankreatitisom, ki kadijo, imajo dvakrat večje tveganje za razvoj raka, ki se pojavi pri bistveno nižji starosti (58).

Okužba z *Helicobacter pylori*

Raziskave kažejo tudi na povezavo raka trebušne slinavke z okužbo z *H. pylori*. Meta-analiza, ki je vključila 1083 bolnikov z rakom trebušne slinavke

in 1950 kontrol, je pokazala večje tveganje pri tistih, ki so bili okuženi z *H. pylori* (OR 1,47; 95 % IZ 1,2–1,8) (59). Predlagan mehanizem nastanka raka je preko hiperacidnosti. Potrebne bodo nadaljnje raziskave, ki bodo bolje razjasnile to povezavo.

ZAŠČITNI DEJAVNIKI

Statini

Statini so zdravila za zniževanje maščob v krvi, ki jih primarno uporabljamo pri zdravljenju hiperlipidemije. Povezani so bili tudi z drugimi ugodnimi učinki, kot je zmanjšano tveganje za razvoj raka. Do zmanjšanja tveganja verjetno pride zaradi pleotropnih učinkov, sprememb v rastnih signalnih poteh, imunomodulatornih in protivnetnih učinkov. Nekatere raziskave kažejo, da uporaba statinov pripomore k manjšem tveganju za razvoj raka trebušne slinavke in celo pripomore k boljšemu preživetju bolnikov z rakom trebušne slinavke (60, 61).

Acetilsalicilna kislina in nesteroidni antirevmatiki

Podatki iz laboratorijskih raziskav in raziskav na živalih kažejo, da bi lahko redna uporaba teh zdravil zavrla pankreatično karcinogenezo. Epidemiološke raziskave pri ljudeh so pokazale nasprotujoče si rezultate (62, 63). V raziskavah so uporabljali nizke in visoke odmerke acetilsalicilne kisline.

Alergije

Epidemiološke raziskave kažejo, da imajo bolniki z alergijami manjše tveganje za razvoj raka trebušne slinavke. Respiratorne alergije (brez astme) zmanjšajo tveganje za 37 %, kožne alergije pa za 34 % (64).

ZAKLJUČEK

Umrljivost raka trebušne slinavke se zaenkrat ne zmanjšuje, kar pripisujemo poznemu odkrivanju bolezni ter pomanjkanju učinkovitih terapij. Z napredkom v molekularni biologiji sedaj vemo, da igra pri patoge-

nezi raka trebušne slinavke kompleksno prepletanje med somatskimi mutacijami in mutacijami v zarodnih celicah. Na tveganje za pojav te bolezni vpliva tudi več dejavnikov. Pomembno je predvsem prepoznati bolnike z večjim tveganjem in jim nuditi ustrezno svetovanje glede dejavnikov na katere se da vplivati.

Literatura

1. Kern SE, Goggins MG, Hruban R. Pancreas cancer: molecular biology and genetics. V: Gastrointestinal Oncology: Principal and Practise. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
2. Motojima K, Tomioka T, Kohara N, Tsunoda T, Kanematsu T. Immunohistochemical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol.* 1992.;49(1):58–62.
3. Kardon DE, Thompson LD, Przygodzki RM, Heffess CS. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic series of 25 cases. *Mod Pathol.* 2001.;14(5):443–51.
4. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents. Let. VII. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.
5. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2014. American Cancer Society; 2014.
6. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Dostopno na URL: <http://www.globocan.iarc.fr>.
7. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol.* 2014.;25(8):1650–6.
8. Rak v Sloveniji 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2016.
9. Wilkowski R, Wolf M, Heinemann V. Primary advanced unresectable pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2008.;177:79–93.
10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, idr. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011.;364(19):1817–25.
11. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, idr. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015.;107(2).
12. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006.;244(1):10–5.
13. Ries LG, Eisner CL, Kosary BF, Hankey BF, Miller BA, Clegg L. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000 [Internet]. NCI, Bethesda MD; 2003. Dostopno: <http://seer.cancer.gov/cst/1975–2000>
14. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide Version 1.0, OARV Sci Publ IARC cancer base # 5. Lyon, France: IARC Press; 2001.

15. Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, Wolfgang CL, Goggins M. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut*. 2015.;64(11):1783–9.
16. Wahi MM, Shah N, Schrock CE, Rosemurgy AS, Goldin SB. Reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women: a review of the literature. *Ann Epidemiol*. 2009.;19(2):103–11.
17. Duell EJ, Maisonneuve P, Baghurst PA, Bueno-de-Mesquita HB, Ghadirian P, Miller AB, idr. Menstrual and reproductive factors and pancreatic cancer in the SEARCH program of the IARC. *Cancer Causes Control*. 2009.;20(9):1757–62.
18. Ries LG, Eisner CL, Kosary BF, Hankey BF, Miller BA, Clegg L. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996 [Internet]. Bethesda MD; 2000. Dostopno: <http://seer.cancer.gov/cst/1975–2000>
19. Arnold LD, Patel AV, Yan Y, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE, idr. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009.;18(9):2397–405.
20. Silverman DT, Hoover RN, Brown LM, Swanson GM, Schiffman M, Greenberg RS, idr. Why do Black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than White Americans? *Epidemiology*. 2003.;14(1):45–54.
21. Blackford A, Parmigiani G, Kensler TW, Wolfgang C, Jones S, Zhang X, idr. Genetic mutations associated with cigarette smoking in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2009.;69(8):3681–8.
22. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA, idr. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*. 2009.;41(9):986–90.
23. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol*. 2015.;42(1):8–18.
24. Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature. *Mutat Res*. 2009.;681(2–3):299–307.
25. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009.;6(12):699–708.
26. Raimondi S, Maisonneuve P, Löhr J-M, Lowenfels AB. Early onset pancreatic cancer: evidence of a major role for smoking and genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007.;16(9):1894–7.
27. Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007.;14(3):224–32.
28. Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin J-C-H, Leary RJ, Angenendt P, idr. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008.;321(5897):1801–6.
29. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, idr. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993.;328(20):1433–7.
30. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010.;24(3):349–58.
31. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol*. 2014.;21(7):2453–62.
32. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005.;92(11):2076–83.
33. Bonelli L, Aste H, Bovo P, Cavallini G, Felder M, Gusmaroli R, idr. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas*. 2003.;27(2):143–9.
34. Stocks T, Rapp K, Björge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, idr. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med*. 2009.;6(12):e1000201.
35. Ding XZ, Fehsenfeld DM, Murphy LO, Permert J, Adrian TE. Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose utilization by activating MAP kinase, PI3 kinase and enhancing GLUT-1 expression. *Pancreas*. 2000.;21(3):310–20.
36. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Bueno-de-Mesquita HB, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski WA, idr. Past medical history and pancreatic cancer risk: Results from a multicenter case-control study. *Ann Epidemiol*. 2010.;20(2):92–8.
37. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009.;137(2):482–8.
38. Finderle S, Štabuc B. Diagnostični algoritmi in zamejitev rakov prebavil. *Gastroenterolog*. 2016.;suplement 1:68–85.
39. Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011.;8(1):56–60.
40. Dobbins M, Decorby K, Choi BCK. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med*. 2013.;2013:680536.
41. Feakins RM. Obesity and metabolic syndrome: pathological effects on the gastrointestinal tract. *Histopathology*. 2016.;68(5):630–40.
42. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005.;97(19):1458–65.
43. Thiébaud ACM, Jiao L, Silverman DT, Cross AJ, Thompson FE, Subar AF, idr. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst*. 2009.;101(14):1001–11.
44. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. 2012.;106(3):603–7.

45. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, Hu F, Giovannucci E, Willett WC, idr. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst.* 2005.;97(7):518–24.
46. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2003.;157(12):1115–25.
47. Rohrmann S, Linseisen J, Nöthlings U, Overvad K, Egeberg R, Tjønneland A, idr. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2013.;132(3):617–24.
48. Norell SE, Ahlbom A, Erwald R, Jacobson G, Lindberg-Navier I, Olin R, idr. Diet and pancreatic cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1986.;124(6):894–902.
49. Howe GR, Jain M, Miller AB. Dietary factors and risk of pancreatic cancer: results of a Canadian population-based case-control study. *Int J Cancer.* 1990.;45(4):604–8.
50. Gold EB, Gordis L, Diener MD, Seltser R, Boitnott JK, Bynum TE, idr. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer.* 1985.;55(2):460–7.
51. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control.* 2000.;11(10):915–23.
52. Bao Y, Ng K, Wolpin BM, Michaud DS, Giovannucci E, Fuchs CS. Predicted vitamin D status and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies. *Br J Cancer.* 2010.;102(9):1422–7.
53. Agarwal DP. Molecular genetic aspects of alcohol metabolism and alcoholism. *Pharmacopsychiatry.* 1997.;30(3):79–84.
54. Wang Y-T, Gou Y-W, Jin W-W, Xiao M, Fang H-Y. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer.* 2016.;16:212.
55. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2004.;34(5):238–44.
56. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, idr. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005.;54(4):510–4.
57. Chuang S-C, Gallo V, Michaud D, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, idr. Exposure to environmental tobacco smoke in childhood and incidence of cancer in adulthood in never smokers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control.* 2011.;22(3):487–94.
58. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMaggio EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA.* 2001.;286(2):169–70.
59. Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013.;8(9):e75559.
60. Walker EJ, Ko AH, Holly EA, Bracci PM. Statin use and risk of pancreatic cancer: results from a large, clinic-based case-control study. *Cancer.* 2015.;121(8):1287–94.
61. Jeon CY, Pandol SJ, Wu B, Cook-Wiens G, Gottlieb RA, Merz CNB, idr. The association of statin use after cancer diagnosis with survival in pancreatic cancer patients: a SEER-medicare analysis. *PLoS ONE.* 2015.;10(4):e0121783.
62. Zhang Y-P, Wan Y-D, Sun Y-L, Li J, Zhu R-T. Aspirin might reduce the incidence of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2015.;5:15460.
63. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006.;15(12):2561–4.
64. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005.;14(8):1908–16.
65. Familial risk factors for pancreatic cancer and screening of high-risk patients [Internet]. [citirano 1. marec 2017.]. Dostopno: https://www.uptodate.com/contents/familial-risk-factors-for-pancreatic-cancer-and-screening-of-high-risk-patients?source=search_result&search=pancreatic%20cancer&selectedTitle=4~150
66. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, idr. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015.;26 Suppl 5:v56–68.

Kirurško zdravljenje raka trebušne slinavke

Surgical Management of Pancreatic Cancer

Aleš Tomažič*, David Badovinac
UKC Ljubljana, KO za abdominalno kirurgijo
Gastroenterolog 2017; suplement 1: 51–61

Ključne besede: rak trebušne slinavke, pankreatični adenokarcinom, intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma, pankreatikoduodenektomija, distalna pankreatektomija, laparoskopska kirurgija

Key words: pancreatic cancer, pancreatic adenocarcinoma, intraductal papillary mucinous neoplasm, pancreaticoduodenectomy, distal pancreatectomy, laparoscopic surgery

IZVLEČEK

Kljub napredku sodobne medicine ostaja rak trebušne slinavke velik diagnostični in terapevtski problem. Najpogostejša oblika raka je pankreatični duktalni adenokarcinom, edino možnost ozdravitve pa predstavlja kirurško zdravljenje. Glede na napredovanje bolezni ločimo resektabilne, mejno resektabilne in lokalno napredovale neresektabilne tumorje ter metastatsko bolezen. Ob postavitvi diagnoze je resektabilnih zgolj 15–20 % tumorjev. Pri resektabilnem raku glave ali uncinatnega odrastka trebušne slinavke predstavlja standard zdravljenja pankreatikoduodenektomija, pri raku trupa ali repa pa distalna pankreatektomija. Mejno resektabilni tumorji pogosto zahtevajo sočasno resekcijo in rekonstrukcijo priležnih žil. Kirurško zdravljenje je indicirano tudi pri nekaterih vrstah premalignih sprememb kot je na primer intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma. V zadnjem času se za zdravljenje tumorjev trebušne slinavke uveljavljajo tudi minimalno invazivne kirurške tehnike, najpogosteje laparoskopska distalna pankreatektomija. A navkljub izboljšanju

ABSTRACT

Despite the progress of modern medicine, pancreatic cancer remains a diagnostic and therapeutic challenge. Pancreatic ductal adenocarcinoma is the most common form of the disease and the only potentially curative treatment is resection. Considering the progression, tumours are divided to resectable, borderline resectable, locally advanced unresectable or metastatic. At the time of diagnosis, only 15–20% of carcinomas are resectable. For cancers of pancreatic head or uncinata process, pancreaticoduodenectomy is the treatment of choice. Distal pancreatectomy is indicated for tumors in of pancreatic body or tail. Borderline resectable tumours often demand vessel resection. Surgical treatment is also indicated for some premalignant lesions such as intraductal papillary mucinous neoplasms. Recently, minimally invasive surgery is getting more recognition and most often laparoscopic distal pancreatectomy is utilised. Yet, despite all the progress of surgical techniques, patient care and molecular biology of pancreatic

*doc. dr. Aleš Tomažič, dr. med.

Oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
E-pošta: ales.tomazic@kclj.si

operativnih tehnik, oskrbe bolnikov in boljšega poznavanja molekularne biologije raka trebušne slinavke preživetje bolnikov ostaja nizko. 5 let po kirurškem zdravljenju doživi le 20 % bolnikov.

cancer, survival remains poor; only 20% get to live 5 years after resection.

UVOD

Rak trebušne slinavke kljub ogromnemu napredku v medicini še danes predstavlja velik diagnostični in terapevtski izziv. Preživetje bolnikov se v zadnjih 20 letih skoraj ni izboljšalo, glede na naravni potek bolezni pa 5 let preživi le približno 5 % bolnikov (1). Število smrti zaradi raka trebušne slinavke se postopoma povečuje; v Evropski uniji je leta 2012 zaradi raka trebušne slinavke umrlo 78.669 bolnikov, do leta 2020 pa se bo to število domnevno povzpelo na 88.827 (2).

95 % tumorjev trebušne slinavke izvira iz eksokrinega dela žleze, med njimi je daleč najpogostejši pankreatični duktalni adenokarcinom (PDAC), ki predstavlja 85 % vseh rakov trebušne slinavke. Ta v 60–70 % vznikne v glavi trebušne slinavke (3). Drugi najpogostejši, karcinom acinarnih celic, ima nekoliko boljše prognozo kot PDAC (4).

Med tumorji endokrinega dela trebušne slinavke so najpogostejši nevroendokrini tumorji, ki hkrati predstavljajo tudi drugi najpogostejši tip med vsemi tumorji trebušne slinavke. Cistične neoplazme zajemajo le 1 % vseh tumorjev, med njimi sta najpogostejši intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN) in mucinozne cistične neoplazme (MCN) (5). Tako IPMN kot MCN veljata za premaligni spremembi, ki lahko v različnih deležih vodita v nastanek raka trebušne slinavke.

Kirurško zdravljenje predstavlja edino možnost za dokončno ozdravitev, možno pa je le v 15–20 % primerov, saj je pri večini bolnikov ob postavitvi diagnoze bolezen že lokalno napredovala ali zasevala. Celokupno 5-letno preživetje po kirurški resekciji znaša približno 20 %. Pri odločanju o morebitnem zdravljenju bolnika z rakom trebušne slinavke je pomemben multidisciplinaren pristop. S pomočjo sli-

kovne diagnostike je potrebno oceniti lokalno razširjenost bolezni in status priležnih žil, na podlagi izvidov pa se opredeli resektabilnost tumorja. Bolniki, ki niso primerni za kirurško zdravljenje, pred morebitnim sistemskim zdravljenjem vedno potrebujejo histološko verifikacijo tumorja z biopsijo.

Genetske osnove adenokarcinoma trebušne slinavke

Večina primerov raka trebušne slinavke nastane kot posledica posameznih mutacij, ki sprva privedejo do nastanka premalignih sprememb. Najpogostejša premaligna sprememba je pankreatična intraepitelijska neoplazija (PanIN), ki lahko privede do nastanka invazivnega tumorja trebušne slinavke (6). Pri več kot 90 % primerov PanIN je prisotna mutacijska aktivacija onkogene *KRAS*, ki najverjetneje predstavlja začetno mutacijo in je hkrati pokazatelj slabe prognoze tako pri resektabilnih kot pri neresektabilnih tumorjih (7). Mutacija gena *KRAS* poviša raven glikolize in avtofagije v tumorskih celicah, posledično pa je večja tudi količina energije in metabolitov za sintezo bioloških molekul (8). Mutaciji onkogene *KRAS* v procesu karcinogeneze sledijo mutacijske inaktivacije tumor-supresorskih genov *p53*, *p16/CDKN2A*, *SMAD4*, *ARID1A*, idr. V tumorjih pogosto zasledimo kombinacije različnih genetskih sprememb, nove raziskave pa odkrivajo nove mutacije, ki sodelujejo pri nastanku raka trebušne slinavke in pri tem opredeljujejo tudi njegove značilnosti. Tako velja, da izguba ekspresije gena *SMAD4* napoveduje večjo verjetnost zasevanja in slabšo prognozo, različne spremembe *p53* pa povzročijo nastanek različnih vzorcev zasevanja (3, 9).

Približno 10 % tumorjev trebušne slinavke je dednih. Povišano tveganje za nastanek PDAC imajo bolniki s Peutz-Jeghersovim sindromom, dednim

rakom dojke ali jajčnikov, dednim rakom debelega črevesa ali danke, družinskim atipičnim multiplim melanomom in družinsko adenomatozno polipozo (10). Najbolj so ogroženi bolniki s Peutz-Jeghersovim sindromom, pri katerih je tveganje za nastanek raka trebušne slinavke 30–40 %, podobno stopnjo ogroženosti pa lahko pričakujemo tudi pri bolnikih z dednim pankreatitisom (10, 11).

Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma

IPMN je druga najpogostejša premaligna sprememba. Za IPMN je značilno, da se mutacija onkogenega *KRAS* pojavlja v 40–66 % primerov, onkogenega *GNAS* pa v 40–80 %. Več kot polovica bolnikov ima prisotno tudi mutacijsko inaktivacijo tumorsupresorskega gena *RNF43* (12).

IPMN sodi med cistične neoplazme trebušne slinavke, najdemo pa ga pri 10 % starejših od 70 let (3). Zajema lahko glavni pankreatični vod, stranske vode ali oboje (mešani tip) in glede na njegovo lokacijo se razlikuje tudi njegov maligni potencial. Medtem, ko je verjetnost maligne alteracije pri IPMN stranskega voda 15–25 %, se pri tumorju glavnega voda verjetnost povzpne do 40–92 % (13, 14, 15).

Resektabilnost tumorjev in izbira bolnikov za operacijo

Namen kirurškega zdravljenja raka trebušne slinavke je doseči R0 resekcijo (1). Kirurško resektabilnost

navadno opredelimo na podlagi radioloških preiskav, v obzir pri odločitvi o zdravljenju pa je potrebno vzeti tudi klinične in laboratorijske parametre ter celo biološke značilnosti tumorja (16).

Resektabilnost raka trebušne slinavke določimo glede na prizadetost priležnih žil, pri čemer moramo oceniti status vsake pomembne žile posebej: zgornje mezenterične arterije (AMS), celiakalnega debela (TC) in skupne jetrna arterije (AHC) ter portalne vene (VP) in zgornje mezenterične vene (VMS).

Lokalizirane tumorje razvrstimo od resektabilnih do lokalno napredovalih neresektabilnih, če pa tumorja ne moremo povsem kategorizirati ga opredelimo kot mejno resektabilnega (3). Resektabilni so tumorji, ki nimajo stika z arterijami, prav tako pa niso v stiku z venami oz. so v stiku z njimi $<180^\circ$ in pri tem ne povzročajo sprememb žilnega oboda (17). Ob postavitvi diagnoze je resektabilnih le 15–20 % tumorjev, terapija izbora pa je takojšnje kirurško zdravljenje. Neresektabilnost lokalno napredovalih tumorjev opredelimo na podlagi kriterijev (Tabela 1). Med neresektabilne tumorje trebušne slinavke sodijo tudi vsi tisti, ki imajo prisotne oddaljene zasevke.

Opredelitev mejno resektabilnih tumorjev trebušne slinavke je bolj ohlapna. Pri takšnih bolnikih je pogosto potrebna tudi resekcija žil, večje pa je tudi tveganje, da bo v resekcijskem robu prisotna tumorska infiltracija. Verjetnost okultnih metastaz je relativno velika (18). Po nekaterih kriterijih, naj bi sem sodili tumorji, ki povzročajo zožitev VP ali VMS

Tabela 1: Kriteriji za opredelitev neresektabilnega lokalno napredovalnega raka trebušne slinavke (17)

Neresektabilni lokalno napredovali tumorji	Glava ali uncinatni odrastek trebušne slinavke	Trup ali rep trebušne slinavke
	<ul style="list-style-type: none"> • Obdajanje AMS ali TC $>180^\circ$ • Stik tumorja s prvo jejunarno vejo AMS • Okluzija ali preraščanje VMS ali VP, ki ne omogoča ustrezne rekonstrukcije • Stik tumorja s proksimalno jejunarno vejo VMS 	<ul style="list-style-type: none"> • Stik tumorja z AMS in TC $>180^\circ$ • Stik tumorja s TC in aorto • Okluzija ali preraščanje VMS ali VP, ki ne omogoča ustrezne rekonstrukcije

Legenda: AMS – zgornja mezenterična arterija, TC – celiakalno deblo, VMS – zgornja mezenterična vena, VP – portalna vena

Tabela 2: Kriteriji za opredelitev mejno resektabilnega raka trebušne slinavke (17)

Mejno resektabilni tumorji	Glava ali uncinatni odrastek trebušne slinavke	Trup ali rep trebušne slinavke
	<ul style="list-style-type: none"> • Obdajanje AMS $\leq 180^\circ$ • Tumor, ki zajema AHC, vendar ne sega do TC ali bifurkacije hepaticne arterije in omogoča varno rekonstrukcijo • Obdajanje VMS ali VP $> 180^\circ$ oz. stik $\leq 180^\circ$ z deformacijo žilnega lumna ali trombozo, vendar s primernimi kolateralami, ki omogočajo varno rekonstrukcijo • Stik tumorja s spodnjo veno kavo 	<ul style="list-style-type: none"> • Obdajanje TC $\leq 180^\circ$ • Obdajanje TC $> 180^\circ$, vendar brez preraščanja proti aorti in gastroduodenalni arteriji • Obdajanje VMS ali VP $> 180^\circ$ oz. stik $\leq 180^\circ$ z deformacijo žilnega lumna ali trombozo, vendar s primernimi kolateralami, ki omogočajo varno rekonstrukcijo • Stik tumorja s spodnjo veno kavo

Legenda: AMS – zgornja mezenterična arterija, AHC – skupna jetrna arterija, TC – celiakalno deblo, VMS – zgornja mezenterična vena, VP – portalna vena

brez okluzije (19, 20). Prav tako lahko tumor le fokalno obdaja manj kot polovico oboda visceralnih arterij oz. povzroča fokalno okluzijo VMS, VP ali stekališča VP (21, 22, 23). Vse več svetovnih centrov z velikim številom resekcij in dolgoletnimi izkušnjami ocenjuje kot mejno resektabilne celo tiste tumorje, ki obdajajo več kot polovico oboda VMS oz. povzročajo okluzijo VMS ali stekališča VP (24). Mednarodno najširše sprejeta so merila Obsežne narodne mreže raka (ang. National Comprehensive Cancer Network – NCCN), ki jih povzema tudi Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ang. European Society for Medical Oncology – ESMO) (Tabela 2).

V zadnjem času pri ocenjevanju resektabilnosti raka trebušne slinavke vse več pozornosti dobivajo tudi genetske in biološke značilnosti tumorjev. Različne genetske osnove in mutacije, značilne za posamezne podtipse tumorjev, napovedujejo različne vzorce zasevanja, razraščanja ter s tem tudi prognozo bolezni (16). V prihodnosti lahko pričakujemo, da pristopi k zdravljenju ne bodo temeljili več zgolj na kliničnih in radioloških osnovah temveč tudi na genski analizi.

Zdravljenje resektabilnih tumorjev

Kirurško zdravljenje predstavlja edino možnost dokončnega ozdravljenja raka trebušne slinavke. Ob postavitvi diagnoze je resekcija možna le pri 15–20 %

bolnikov. Pri resektabilnih tumorjih se odločimo za čimprejšnjo operacijo, osrednji cilj resekcije pa je doseči negativne resekcijske robove (resekcija R0). Brez tumorske infiltracije mora biti 7 resekcijskih robov: resekcijska ploskev trebušne slinavke, anteriorni, medialni in posteriorni rob, tkivo ob AMS, skupni žolčni vod in enterični resekcijski rob (25).

Rak glave ali uncinatnega odrastka trebušne slinavke

Pri zdravljenju tumorjev glave ali uncinatnega odrastka trebušne slinavke je potrebna pankreatikoduodenektomija. Standardni poseg je resekcija po Whipple, pri katerem poleg glave trebušne slinavke odstranimo tudi dvanajstnik z delom želodca, skupni žolčni vod in žolčnik ter proksimalni del jejunuma. Z anastomozo vijuge jejunuma na preostali del trebušne slinavke in na krn skupnega jetrnega žolčnega voda omogočimo neoviran odtok pankreatičnega soka oz. žolča v črevo. Na preostanek trebušne slinavke lahko naredimo tudi anastomozo z želodcem, ki domnevno zmanjša incidenco pankreatičnih in biliarnih fistul, večja pa je incidenca pooperativnih krvavitev (26, 27). Kontinuiteto gastrointestinalnega trakta na koncu zagotovimo z gastroenteroanastomozo.

Najpogostejšo modifikacijo standardne resekcije predstavlja pankreatikoduodenektomija z ohranje-

nim pilorusom (ang. pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy – PPPD). V tem primeru ohranimo distalni del želodca in začetni del dvanaajstnika. PPPD naj bi zmanjšal zatekanje žolča v želodec in incidenco marginalnih ulkusov, prav tako pa naj bi se zmanjšala incidenca sindroma pospešenega praznjenja želodca (ang. dumping syndrome) (28). Med obema vrstama resekcije ni bistvene razlike v preživetju in pooperativni smrtnosti bolnikov (pod 4 %), prav tako pa PPPD ne zmanjša incidence pooperativnih krvavitev, pankreatičnih fistul ali biliarnega iztekanja (3, 29). Če tumor trebušne slinavke zajema tudi dvanaajstnik, pilorus ali antrum želodca, vedno naredimo resekcijo po Whiplu.

Pankreatikoduodenektomija s subtotalno ohranjenim želodcem predstavlja drugo možno modifikacijo. Ta nekoliko zmanjša incidenco zastajanja želodčne vsebine, ki predstavlja težavo predvsem pri PPPD (30, 31). V primerjavi z resekcijo po Whiplu lahko poveča incidenco ulkusov, saj ohrani antrum, ki proizvaja velike količine gastrina (32).

Rak trupa ali repa trebušne slinavke

Pri raku trupa ali repa trebušne slinavke je indicirana distalna pankreatektomija z resekcijo trupa in repa levo od zgornje mezenterične arterije in vene. Običajen pristop k resekciji je standardna retrogradna pankreatektomija, pri kateri sledimo tehniki »z leve proti desni«. Najprej se mobilizira trebušno slinavko, temu pa sledi mobilizacija vranice in prekinitev vrančnih žil v primeru indikacije za splenektomijo. Zadnji korak resekcije je prekinitev trebušne slinavke.

Zaradi večje radikalnosti posega in zagotavljanja ustrezne limfadenektomije je pri resekciji maligne oz. suspektne maligne spremembe potrebna tudi splenektomija. Vranico se lahko ohrani pri distalni pankreatektomiji zaradi benignih ali premalignih cističnih sprememb, vendar le, če tumor ne vrašča v vrančno žilje (33, 34, 35). Dodatna radikalnost se zagotovi tudi z disekcijo AMS levo od TC (33).

Modifikacijo standardne resekcije predstavlja radikalna antegradna modularna pankreatosplenektomija (ang. radical antegrade modular pancreaticosplenectomy – RAMPS). Ta tehnika sledi principu »z desne proti levi«, z zgodnjo prekinitvijo vratu trebušne slinavke in končno splenektomijo na zadnjem koraku. Pomembna razlika je odstranitev perirealnega maščevja do prikaza vene suprarenalis. RAMPS omogoča obsežnejšo limfadenektomijo, prav tako pa naj bi bil višji delež resekcij R0, saj tehnika prinaša lažji dostop in vizualizacijo retroperitonealnega tkiva (33, 36, 37, 38). Pomislek pri številu resekcij R0 predstavlja sama opredelitev resekcijskih robov, ki jih različne raziskave različno definirajo in ocenjujejo, zato je potrebno rezultate interpretirati z zadržkom. Pomembne razlike v celokupnem preživetju oz. preživetju brez recidiva med retrogradno pankreatektosplenektomijo in RAMPS kljub temu ni (38, 37). Prav tako ni razlike med lokalizacijo recidiva tumorja (37).

Pomemben zaplet pri distalni pankreatektomiji je pankreatična fistula, katere incidenca je višja kot pri resekcijah glave trebušne slinavke. Preventivno se uporablja različne tehnike prekinjanja trebušne slinavke in zapiranja preostalega krna, rezultati pa se med seboj močno razlikujejo. Noben pristop se za zdaj ni izkazal kot najboljši.

Totalna pankreatektomija

Indikacije za resekcijo celotne trebušne slinavke so danes precej drugačne kot so bile v preteklosti. Nekoč je glavno indikacijo predstavljala nevarnost insuficience pankreatikojejunoanastomoze, z izboljšanjem kirurške tehnike ter pred- in pooperativne oskrbe bolnika pa je ta indikacija večinoma izgubila svoj pomen.

Za totalno pankreatektomijo se odločimo, ko rak glave trebušne slinavke prerašča proti trupu in repu žleze oz. ko samo z resekcijo glave ne moremo zagotoviti negativnih resekcijskih robov. Totalno pankreatektomijo naredimo tudi pri lokalnem recidivu tumorja po primarni resekciji ali v primeru hereditarnega raka trebušne slinavke. Dodatno indikacijo predstavlja mul-

tifokalni IPMN z visoko stopnjo displazije oz. IPMN glavnega pankreatičnega voda, ki se razteza po celotni dolžini trebušne slinavke (28, 39, 40). V izjemnih okoliščinah totalno pankreatektomijo naredimo tudi pri hujših zapletih po Whipplevi resekciji: pri dehiscenci pankreatikojejunoanastomoze s septičnimi zapleti, obsežni pooperativni krvavitve ali pri nekrozi preostale trebušne slinavke.

Odstranitev celotne trebušne slinavke povzroči velike spremembe v metabolizmu organizma. Razvije se pankreatični diabetes in malabsorbcija, zaradi česar je bolnik primoran k trajnemu nadomeščanju insulina ter uporabi preparatov pankreatičnih encimov.

Limfadenektomija

Pri operaciji raka trebušne slinavke je za ustrezno pooperativno ovrednotenje stadija boleznin potrebna limfadenektomija vsaj 15 bezgavk. Priporočena standardna limfadenektomija se razlikuje glede na lokalizacijo tumorja in vrsto resekcije (Tabela 3).

Razširjena limfadenektomija ni priporočljiva. Poleg odstranitve standardnih skupin bezgavk zajema še skeletizacijo hepaticnih arterij, AMS in TC, prav tako pa paraaortno skupino bezgavk anterolateralno ob aorti in spodnji veni kavi (41, 42). Še večjo radikalnost zagotovi odstranitev vseh bezgavk ob sprednji strani aorte, med TC in aortnim razcepiščem skupnih iliakalnih arterij (42). Razširjena

limfadenektomija prinaša višjo incidenco pooperativnih zapletov; pogostejše so limfatične, prav tako pa tudi pankreatične in biliarne fistule. Negativno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov v zgodnjem obdobju po operaciji, pri tem pa ne podaljša celokupnega preživetja (42, 43).

Zdravljenje mejno resektabilnih tumorjev

Potek zdravljenja mejno resektabilnih tumorjev trebušne slinavke ni povsem opredeljen. Priporočena je indukcijska kemoterapija z gemcitabinom ali shemo FOLFIRINOX, ki ji sledi kemoradioterapija ter zatem operacija. Z začetno kemo- ali kemoradioterapijo povečamo verjetnost R0 resekcije, spodbudno pa je tudi preživetje bolnikov (20, 21, 44, 45).

Resekcije priležnih žil

Vloga resekcije žil pri različnih vrstah operacij raka trebušne slinavke še vedno ni povsem jasna. Rezultati raziskav o učinku takšnega zdravljenja in pridruženih zapletih so zelo različni, zato tudi pristop k zdravljenju mejno resektabilnih tumorjev trebušne slinavke zelo variira.

Osrednji cilj resekcije ven je doseči negativne resekcijske robove. Perioperativna smrtnost in incidenca zapletov pri resekciji ven je primerljiva s standardno resekcijo. Prav tako ni razlike v dolgoročnem preživetju bolnikov v kolikor dosežemo R0 oz. R1 resekcijo

Tabela 3: Skupine bezgavk za limfadenektomijo glede na vrsto operacije (5)

Pankreatikoduodenektomija	Centralna ali distalna pankreatektomija
<ul style="list-style-type: none"> • Suprapilorične (regija 5) • Infrapilorične (regija 6) • Anterosuperiorna skupina ob AHC (regija 8a) • Ob skupnem žolčnem vodu (regija 12b) • Na posteriorni strani zgornjega in spodnjega dela glave trebušne slinavke (regija 13a in 13b) • Na desni lateralni strani AMS (regija 14a in 1b) • Na anteriorni strani zgornjega in spodnjega dela glave trebušne slinavke (regija 17a in 17b) 	<ul style="list-style-type: none"> • V hilusu vranice (regija 10) • Ob lienalni arteriji (regija 11) • Ob spodnjem robu trebušne slinavke (regija 18)

Legenda: AHC – skupna jetrna arterija, AMS – zgornja mezenterična arterija

(46, 47). Prehodnost žil po posegu je relativno visoka, v približno enem letu po operaciji pa okludira 9–18 % rekonstruiranih ven (48, 49). V primerih, ko tumor fokalno vrašča v VP in/ali VMS in ob predpostavki, da je resekcija R0 izvedljiva, je resekcija ven priporočljiva. Dodaten pogoj je možnost varne rekonstrukcije žile oz. prisotnost ustreznih kolateral.

Za razliko od resekcije ven pa se resekcija in rekonstrukcija arterij pri operaciji raka trebušne slinavke odsvetuje. Čeprav so podatki raziskav o resekcijah arterij pri tumorjih trupa in repa trebušne slinavke spodbudni in kažejo rezultate primerljive s standardno resekcijo, je poseg povezan z višjo perioperativno smrtnostjo bolnikov in incidenco pooperativnih zapletov (50, 51, 52).

Zdravljenje lokalno napredovalega raka

Standardni pristop k zdravljenju lokalno napredovalega raka trebušne slinavke predstavlja sistemsko zdravljenje s kemoterapijo. Priporočena je 6-mesečna terapija z gemcitabinom oz. njegovimi kombinacijami, veliko pa obetajo raziskave s shemo FOLFIRINOX (folinska kislina (levkovorin)/5-FU/irinotekan/oksaliplatin) (24). Če bolezen po začetni kemoterapiji ne napreduje, je pred morebitno ponovno proučitvijo možnosti resekcije priporočeno nadaljevanje zdravljenja s kemoradioterapijo (5, 17). Pri bolnikih, ki kljub začetni kemoterapiji niso kandidati za resekcijo, je priporočljivo nadaljevanje zdravljenja s kemoterapijo.

Zdravljenje metastatske bolezni

Podporna terapija predstavlja temelj zdravljenja razsejanega raka trebušne slinavke. Potrebno je zagotoviti obvladovanje bolečin ter simptomatike v primeru zapore žolčnih vodov ali dvanajstnika.

Za dobro zmogljive bolnike brez pridruženih bolezni je priporočena kombinirana kemoterapija, bolniki s številnimi sistemskimi zapleti ter kratko pričakovano življenjsko dobo pa niso primerni za kakršnokoli sistemsko zdravljenje. Za te bolnike je ustrezna zgolj simptomatska terapija (3, 5).

Kirurško zdravljenje bolnikov z metastatsko boleznijo je omejeno le na paliativne, najpogosteje obvodne operacije. Ob pasajnih motnjah po gastrointestinalnem traktu zaradi lokalnega preraščanja tumorja naredimo gastroenteroanastomozo ter tako bolniku omogočimo prehranjevanje *per os*. V primeru biliarne staze naredimo hepatikojejunoanastomozo, ki omogoči neoviran odtok žolča v črevo.

Kirurško zdravljenje intraduktalnih papilarnih mucinoznih neoplazem

IPMN so premaligne spremembe trebušne slinavke, indikacije za operacijo pa se razlikujejo glede na lokalizacijo lezije, njen maligni potencial in velikost. Glede na smernice Fukouka (ang. Fukouka Consensus Guidelines) je kirurško zdravljenje indicirano za vse IPMN glavnega pankreatičnega voda in za vse MCN (53). Način zdravljenja preostalih IPMN opredelimo na podlagi določenih značilnosti: visoko tveganih oz. skrb vzbujajočih.

Med visoko tvegane značilnosti IPMN sodijo: 1) dilatacija glavnega pankreatičnega voda za 10 mm ali več, 2) lezija v glavi trebušne slinavke s pridruženo obstruktivno zlatenico in 3) poudarjena solidna komponenta v IPMN. Prisotnost katerekoli izmed teh treh značilnosti je zadostna indikacija za resekcijo tumorja, če je bolnik tega zmožen.

Skrb vzbujajoče značilnosti IPMN so: 1) velikost ciste 3 cm ali več, 2) dilatacija glavnega pankreatičnega voda 5–9 mm, 3) zadebeljena ali poudarjena stena ciste, 4) nepoudarjeni stenski noduli, 5) nenadna sprememba premera pankreatičnega voda z atrofijo distalnega dela trebušne slinavke in 6) pridruženi pankreatitis. Prisotnost katerekoli izmed naštetih značilnosti zahteva nadaljnjo diagnostiko z endoskopskim UZ z biopsijo. Resekcija je priporočena, če dodatno 1) pridobimo sumljivo oz. pozitivno maligno citologijo, 2) dokažemo vpletenost glavnega pankreatičnega voda ali 3) dokažemo pravi tumorski nodul v steni ciste. Resekcija je priporočena tudi pri vseh mladih, zdravih bolnikih z IPMN velikosti 2 cm ali več (53).

Kljub dokaj natančnim kriterijem, pa imajo smernice tudi pomanjkljivosti, zato je pri izbiri zdravljenja potrebno upoštevati značilnosti vsakega bolnika posebej ter nova spoznanja s področja biologije IPMN (54, 55).

Minimalno invazivna kirurgija raka trebušne slinavke

Laparoskopske resekcije trebušne slinavke so tehnično zapleteni posegi, ki se večinoma izvajajo v centrih z velikim številom bolnikov in zahtevajo napredne laparoskopske spretnosti. Področje je, kar zadeva rak trebušne slinavke, še relativno slabo opredeljeno, saj primanjkuje kakovostnih raziskav, ki bi podale jasne indikacije in uspešnost takšnih resekcij.

Najosnovnejši poseg je zamejitvena laparoskopija. Poslužujemo se je ob utemeljenem sumu na okultno metastatsko bolezen, ki je slikovna diagnostika ni potrdila. Prav tako je smiselna pri tumorjih večjih od 3 cm, pri vrednostih tumorskega markerja CA 19-9 nad 100 enot/ml ter pri domnevno resektabilnem raku trupa ali repa trebušne slinavke, saj ima slednji ob postavitvi diagnoze pogosto že peritonealne zasevke. Zmejitvena laparoskopija zmanjša število nepotrebnih laparotomij (28).

Laparoskopska distalna pankreatektomija (LDP) je že relativno uveljavljena metoda pri zdravljenju benignih lezij trebušne slinavke, saj med drugim poveča tudi verjetnost ohranitve vranice (56, 57). Vidnejšo vlogo bi LDP lahko imela pri kirurškem zdravljenju premalignih lezij trebušne slinavke, kot so npr. IPMN.

Manj je uveljavljena laparoskopska pankreatikoduodenektomija (LPD), ki je tehnično zelo zahteven poseg, saj je pri njem med drugim potrebno narediti tudi več anastomoz. Posledično so tudi operativni časi pri LPD pomembno daljši kot pri odprti metodi (58, 59, 60).

Med minimalno invazivne posege sodi tudi robotsko-asistirana pankreatikoduodenektomija, ki za zdaj ni prinesla zmanjšanja smrtnosti ali incidence pomembnih pooperativnih zapletov. Prinaša pa

pomembno večji delež preklapov v odprto metodo, mnogo daljši so tudi operativni časi in zato se pogosto postavlja vprašanje smiselnosti nadaljnjega razvoja metode (61, 62).

Minimalno invazivni posegi v splošnem skrajšajo čas hospitalizacije bolnikov. Smrtnost ter incidenca pooperativnih pankreatičnih fistul ali drugih hujših zapletov je primerljiva z odprtimi metodami, manjša pa je izguba krvi med operacijo (60, 63, 64). Številne raziskave opisujejo tudi primerljivost oz. celo superiornost laparoskopske metode glede na odprto pri številu odstranjenih bezgavk in doseganju negativnih kirurških robov (resekcije R0) (63, 65, 66).

Pri vseh raziskavah, ki so na voljo, je prisotna velika pristranskost, saj so minimalno invazivnim posegom bili podvrženi skrbno izbrani bolniki z manjšimi in manj napredovali tumorji trebušne slinavke. Posledično ni mogoče priti do verodostojnih zaključkov o vsesplošni primernosti teh posegov. Vsekakor pa je na podlagi izvedljivosti, varnosti in dobrih rezultatov minimalno invazivno kirurško zdravljenje smiselno pri skrbno določenih in izbranih bolnikih z rakom trebušne slinavke.

Preživetje bolnikov in prognoza

Celokupno 5-letno preživetje po kirurškem zdravljenju raka trebušne slinavke znaša približno 20 %. Po pankreatikoduodenektomiji znaša mediano preživetje med 10 in 20 meseci; 5 let dočaka 25–30 % bolnikov, ki so imeli negativne vse odstranjene bezgavke, pri bolnikih s pozitivnimi bezgavkami pa ta delež pade na 10 % (28, 67, 68). Prognoza je še slabša pri raku trupa in repa trebušne slinavke, saj zaradi anatomske lege tumorji postanejo simptomatski kasneje, takrat pa je rak pogosto že lokalno napredoval ali zaseval. Mediano preživetje po resekciji raka trupa ali repa trebušne slinavke znaša 13 mesecev (28).

Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij tumorja, saj tako mediano preživetje kot tudi preživetje po letih z višjim stadijem bolezni drastično pada

(69). Dejavniki, ki prav tako vplivajo na prognozo so še velikost in diferenciacija tumorja, limfatična invazija, infiltracija in širina resekcijskih robov ter predin pooperativna koncentracija serumskega tumorskega markerja CA 19-9 (70, 71, 72).

ZAKLJUČEK

Slabo preživetje in prognoza bolnikov bosta bili tudi v prihodnje osrednje gonilo novih raziskav o kirurškem zdravljenju raka trebušne slinavke. Vse boljše poznavanje molekularne biologije že omogoča poglobljeno razumevanje patofizioloških mehanizmov, ki vodijo do nastanka in napredovanja raka, s tem pa raste tudi upanje na odkritje novih načinov zgodnejšega prepoznavanja bolezni. Oskrba bolnikov in sodobne kirurške tehnike, med katerimi se vse bolj uveljavljajo tudi minimalno invazivni pristopi, so uspele drastično zmanjšati perioperativno smrtnost bolnikov ter incidenco nekaterih zapletov. Žal pa se celokupno preživetje bolnikov z rakom trebušne slinavke v zadnjih dveh desetletjih ni bistveno izboljšalo, zato je potreba po novih raziskavah in nadaljnjem napredku na področju kirurškega in sistemskega zdravljenja velika.

Literatura

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014; 25: 1650–1656.
2. http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=63990&Text-p=European+Union+%28EU-28%29&selection_cancer=23090&Text-c=Pancreas&pYear=8&type=1&window=1&submit (2. 3. 2017)
3. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2014;371(11):1039–49.
4. Wisnoki NC, Townsend CM, Jr, Nealon WH, Freeman JL, Riall TS. 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2008; 144: 141–148.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v56–68.
6. Esposito I, Konukiewitz B, Schlitter AM, Klöppel G. Pathology of pancreatic ductal adenocarcinoma: facts, challenges and future developments. *World J Gastroenterol* 2014; 20(38):13833–41.
7. Ogura T, Yamao K, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H et al. Prognostic value of K-ras mutation status and subtypes in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens from patients with unresectable pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013; 48(5):640–6.
8. Ying H, Kimmelman AC, Lyssiotis CA, Hua S, Chu GC, Fletcher-Sananikone E et al. Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell* 2012; 149(3):656–70.
9. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL, Parmigiani G, Jones S, Zhang X et al. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(14):4674–9.
10. Fendrich V, Langer P, Bartsch DK. Familial pancreatic cancer—status quo. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 139.
11. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119(6):1447–53.
12. Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med* 2011; 3(92):92ra66.
13. Tang RS, Weinberg B, Dawson DW, Reber H, Hines OJ, Tomlinson JS, et al. Evaluation of the guidelines for management of pancreatic branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(7):815–9; quiz 719.
14. Fritz S, Klaus M, Bergmann F, Hackert T, Hartwig W, Strobel O, et al. Small (Sendai negative) branch-duct IPMNs: not harmless. *Ann Surg* 2012; 256(2):313–20.
15. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006; 6(1–2):17–32.

16. Tamburrino D, Partelli S, Crippa S, Manzoni A, Maurizi A, Falconi M. Selection criteria in resectable pancreatic cancer: a biological and morphological approach. *World J Gastroenterol* 2014; 20(32):11210–5.
17. <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf> (5. 3. 2017)
18. Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Kodera Y, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas* 2013; 42(6):1004–10.
19. Appel BL, Tolat P, Evans DB, Tsai S. Current staging systems for pancreatic cancer. *Cancer J* 2012; 18(6):539–49.
20. Chun YS, Milestone BN, Watson JC, Cohen SJ, Burtness B, Engstrom PF, et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2832.
21. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206:833.
22. Greer SE, Pipas JM, Sutton JE, Zaki BI, Tsapakos M, Colacchio TA, et al. Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2008; 206(3):451–7.
23. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(8):1035–46.
24. <http://www.uptodate.com/contents/initial-chemotherapy-and-radiation-for-nonmetastatic-locally-advanced-unresectable-and-borderline-resectable-exocrine-pancreatic-cancer> (1. 3. 2017)
25. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 155(6):977–88.
26. Keek T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2016; 263(3):440–9.
27. Menahem B, Guittet L, Mulliri A, Alves A, Lubrano J. Pancreatogastrostomy is superior to pancreaticojejunostomy for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2015; 261(5):882–7.
28. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-surgery-in-the-treatment-of-exocrine-pancreatic-cancer-and-prognosis> (1. 3. 2017)
29. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2:CD006053.
30. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005; 92(5):547–56.
31. Fujii T, Kanda M, Kodera Y, Nagai S, Sahin TT, Hayashi M, et al. Preservation of the pyloric ring has little value in surgery for pancreatic head cancer: a comparative study comparing three surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(1):176–83.
32. <https://www.uptodate.com/contents/surgical-resection-of-lesions-of-the-head-of-the-pancreas> (1. 3. 2017)
33. Mitchem JB, Hamilton N, Gao F, Hawkins WG, Linehan DC, Strasberg SM. Long-term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreateosplenectomy procedure. *J Am Coll Surg* 2012; 214(1):46–52.
34. Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, Sekeris EG, Maggard MA, Hines OJ, et al. Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg* 2007; 142(8):767–723; discussion 773–4.
35. Warshaw AL. Distal pancreatectomy with preservation of the spleen. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17(6):808–12.
36. Grossman JG, Fields RC, Hawkins WG, Strasberg SM. Single institution results of radical antegrade modular pancreateosplenectomy for adenocarcinoma of the body and tail of pancreas in 78 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23:432–41.
37. Abe T, Ohuchida K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Oda Y, Nakamura M. Comparison of Surgical Outcomes Between Radical Antegrade Modular Pancreateosplenectomy (RAMPS) and Standard Retrograde Pancreateosplenectomy (SPRS) for Left-Sided Pancreatic Cancer. *World J Surg* 2016; 40: 2267.
38. Latorre M, Ziparo V, Nigri G, Balducci G, Cavallini M, Ramacciato G. Standard retrograde pancreateosplenectomy versus radical antegrade modular pancreateosplenectomy for body and tail pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2013; 79:1154–58.
39. Andrén-Sandberg L, Ansorge C, Yadav TD. Are There Indications for Total Pancreatectomy in 2016? *Dig Surg* 2016; 33(4):329–34.
40. Del Chiaro M, Rangelova E, Segersvärd R, Arnelo U. Are there still indications for total pancreatectomy? *Updates Surg* 2016; 68: 257.
41. Dasari BV, Pasquali S, Vohra RS, Smith AM, Taylor MA, Sutcliffe RP, et al. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1725.
42. Kang MJ, Jang JY, Kim SW. Surgical resection of pancreatic head cancer: What is the optimal extent of surgery? *Cancer Lett* 2016; 382(2):259–265.
43. Sun J, Yang Y, Wang X, Yu Z, Zhang T, Song J, et al. Meta-analysis of the efficacies of extended and standard pancreateoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *World J Surg* 2014; 38(10):2708–15.

44. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery* 2011; 150(3):466–73.
45. Denost Q, Laurent C, Adam JP, Capdepon M, Vendrely V, Collet D, et al. Pancreaticoduodenectomy following chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *HPB (Oxford)* 2013; 15(9):716–23.
46. Storkholm JH, Hansen CP. Mesenterico-portal vein resection in patients with pancreaticoduodenal cancer is safe and may increase survival. *Dan Med J* 2014; 61(1):A4757.
47. Selvaggi F, Mascetta G, Daskalaki D, dal Molin M, Salvia R, Butturini G, et al. Outcome of superior mesenteric-portal vein resection during pancreatotomy for borderline ductal adenocarcinoma: results of a prospective comparative study. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(5):659–65.
48. Dua MM, Tran TB, Klausner J, Hwa KJ, Poultides GA, Norton JA, et al. Pancreatotomy with vein reconstruction: technique matters. *HPB (Oxford)* 2015; 17(9):824–31.
49. Krepline AN, Christians KK, Duelge K, Mahmoud A, Ritch P, George B, et al. Patency rates of portal vein/superior mesenteric vein reconstruction after pancreatotomy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2014; 18(11):2016–25.
50. Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, et al. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatotomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery* 2013; 153(3):365–72.
51. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Ban D, Shimada K, Esaki M, Nara S, et al. Is celiac axis resection justified for T4 pancreatic body cancer? *Surgery* 2012; 151(1):61–9.
52. Kasumova GG, Conway WC, Tseng JF. The Role of Venous and Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* 2016; [Epub ahead of print] doi:10.1245/s10434-016-5676-3
53. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12(3):183–97.
54. Goh BK. International guidelines for the management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastroenterol* 2015; 21(34):9833–7.
55. Koh YX, Zheng HL, Chok AY, Tan CS, Wyone W, Lim TK, et al. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery* 2015; 157(3):496–509.
56. Jin T, Altaf K, Xiong JJ, Huang W, Javed MA, Mai G, et al. A systematic review and meta-analysis of studies comparing laparoscopic and open distal pancreatotomy. *HPB (Oxford)* 2012; 14(11):711–724.
57. Jusoh AC, Ammori BJ. Laparoscopic versus open distal pancreatotomy: a systematic review of comparative studies. *Surg Endosc* 2012; 26(4):904–913.
58. Mesleh MG, Stauffer JA, Bowers SP, Asbun HJ. Cost analysis of open and laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a single institution comparison. *Surg Endosc* 2013; 27(12):4518–23.
59. Asbun HJ, Stauffer JA. Laparoscopic vs open pancreaticoduodenectomy: overall outcomes and severity of complications using the Accordion Severity Grading System. *J Am Coll Surg* 2012; 215(6):810–819.
60. Qin H, Qiu J, Zhao Y, Pan G, Zeng Y. Does minimally-invasive pancreaticoduodenectomy have advantages over its open method? A meta-analysis of retrospective studies. *PLoS One* 2014; 9(8):e104274.
61. Zenoni SA, Arnoletti JP, de la Fuente SG. Recent developments in surgery: minimally invasive approaches for patients requiring pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg* 2013; 148(12):1154–7.
62. Zureikat AH, Postlewait LM, Liu Y, Gillespie TW, Weber SM, Abbott DE, et al. A Multi-institutional Comparison of Perioperative Outcomes of Robotic and Open Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2016; 264(4):640–9.
63. Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA, Vollmer CM, Besselink MG, Davidson BR, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatotomy for pancreatic cancer (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 4. Art. No.: CD011391.
64. Nakamura M, Nakashima H. Laparoscopic distal pancreatotomy and pancreatoduodenectomy: is it worthwhile? A meta-analysis of laparoscopic pancreatotomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20(4):421–8.
65. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, Toscano F, Pacilio CA, Bogoni S, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatotomy for ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(4):770–81.
66. Venkat R, Edil BH, Schulick R, Lidor AO, Makary MA, Wolfgang CL. Laparoscopic distal pancreatotomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012; 255(6):1048–1059.
67. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244(1):10–5.
68. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211(4):447–58.
69. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007; 110(4):738–44.
70. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(17):2855–62.
71. Meyer W, Jurowich C, Reichel M, Steinhäuser B, Wunsch PH, Gebhardt C. Pathomorphological and histological prognostic factors in curatively resected ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Surg Today* 2000 ;30(7):582–7.
72. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2004; 240(2):293–8.

Sistemsko zdravljenje karcinoma trebušne slinavke

Systemic treatment of pancreatic cancer

Gašper Boltežar*

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 62–66

Ključne besede: rak trebušne slinavke, sistemska zdravljenje

Key words: pancreatic cancer, systemic treatment

POVZETEK

Rak trebušne slinavke je med najpogostejšimi malignimi obolenji. Prognoza bolnikov je slaba, 5 letno preživetje je okrog 5 %. Napredovali rak trebušne slinavke ostaja neozdravljiva bolezen, sistemska terapija je večinoma neuspešna.

ABSTRACT

Pancreatic cancer is among most common malignancies worldwide. Prognosis is poor with only around 5% 5 year survival. Advanced pancreatic cancer remains an incurable disease, systemic treatment is usually unsuccessful.

*Gašper Boltežar, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: gasper.boltezar@gmail.com

UVOD

Rak trebušne slinavke je med najpogostejšimi in najbolj smrtonosnimi malignimi obolenji na svetu. Predstavlja četrti najpogostejši vzrok zaradi raka pri moških in tudi pri ženskah. Prognoza bolnikov se kljub napredkom v zadnjih 20 letih ni izboljšala. Pet letno preživetje je okrog 5 %, saj je le pri približno 15–20 % bolnikov mogoče kirurško zdravljenje in tako potencialna ozdravitev (1). Pri preostalih bolnikih moramo razmisliti o sistemskega zdravljenju.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE – EVROPSKA PRIPOROČILA

ADJUVANTNA TERAPIJA

Postoperativna adjuvantna kemoterapija je bila predmet številnih raziskav. V ESPAC-1 multicentrični randomizirani študiji je bilo 289 bolnikov, po kirurški resekciji, randomiziranih v 4 skupine (kemoterapija - 5FU/leukovorin, kemoradiacija, kemoradiacija + kemoterapija, opazovanje). Bolniki, ki so prejeli kemoterapijo, so imeli daljše preživetje od tistih, ki sistemskega zdravljenja niso prejeli (20.1 proti 15.5 meseca, $P=0.009$) (2). CONKO-001 študija je dokazala korist adjuvantne terapije z gemcitabinom v primerjavi z opazovanjem (OS 22.8. proti 20.2 meseca, $P=0.005$) (3). ESPAC-3 študija je primerjala shemi 5FU/leukovorin in gemcitabin, vendar rezultati niso pokazali superiornosti nobene izmed shem. V tem trenutku tako obe shemi predstavljata standard zdravljenja (4).

MEJNO RESEKTABILNI TUMORJI

Bolnike z mejno resektabilnimi lezijami je smiselno vključiti v klinične študije, kadar je to mogoče. V vsakdanji klinični praksi (če bolnik ni vključen v študijo), predstavlja kemoterapija (gemcitabin ali FOLFIRINOX) nato kemoradiacija in operacija najboljšo možnost za bolnika. Vsekakor pa so potrebne nadaljnje prospektivne randomizirane študije za postavitve jasnih priporočil obravnave tovrstnih bolnikov, saj zaenkrat ni dovolj podatkov, na podlagi katerih bi bilo mogoče dokazati korist za bolnika (5).

LOKALNO NAPREDOVALI RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Zdravljenje te skupine bolnikov ostaja kontroveržno. Ne glede na shemo zdravljenja je prognoza slaba (OS manj kot 1 leto). Nadavno pa je LAP07 študija, ki je vključevala samo bolnike z lokalno napredovalim rakom, pokazala povprečno preživetje 16 mesecev pri bolnikih, ki so bili v skupini, zdravljeni s kemoterapijo (6). Glede na podatke starejših študij je bila kemoradiacija superiorna v primerjavi s kemoterapijo, po podatkih dveh nedavnih študij pa so imeli bolniki, ki so prejeli gemcitabin, signifikantno daljše povprečno preživetje kot tisti, zdravljeni s kombinacijo 5FU in obsevanjem s 50 Gy (OS 13 proti 8.6 mesecem) (7). Druga študija je spet pokazala boljše preživetje pri bolnikih, zdravljenih s kemoradiacijo, vendar so v tej skupini beležili tudi bistveno več neželenih sopojavnosti (8). Tudi glede najbolj ustreznega kemoterapevtika za zdravljenje s kemoradiacijo ni dovolj dokazov. Po podatkih različnih študij se je gemcitabin izkazal za boljšega v smislu senzitizacije na obsevanje, po podatkih drugih pa so pri zdravljenju s kapecitabinom beležili bistveno manj toksičnih sopojavnosti (9).

Priporočila za zdravljenje lokalno napredovale bolezni tako obsegajo:

1. standard zdravljenja je 6 mesečna terapija z gemcitabinom,
2. pri majhni skupini bolnikov ima mesto tudi kemoradiacija,
3. glede na obstoječe podatke se ne more priporočati nobena druga kombinacija kemoradiacije kot kapecitabin in obsevanje (5).

PRVA LINIJA ZDRAVLJENJA

V zadnjih 20 letih je bilo izboljšanje sistemske terapije za metataski rak trebušne slinavke eden glavnih ciljev obravnave te bolezni. Leta 1997 se je gemcitabin kot monoterapija uveljavil kot prva linija zdravljenja (10). Od takrat so bile opravljene številne študije, ki so testirale kemoterapevtske kombinacije z gemcitabinom. Kljub pogostvo vzpodbudnim rezultatom zgodnjih faz študij, pa večina študij faze 3 ni dala zadovoljivih rezul-

tatov. Kombinacije so vključevale citotoksične agense kot so irinotekan, 5-FU, cisplatin in kapecitabin. Tri ločene meta analize so pakazale izboljšano preživetje ob zdravljenju s kombinacijo kemoterapevtikov v primerjavi z zdravljenjem z gemcitabinom kot monoterapijo (11). Najboljši rezultati so bili pri kombinaciji s kapecitabinom in cisplatinom. Zaradi pomanjkanja dokazov pa se smernice za vsakdanjo obravnavo tovrstnih bolnikov niso spremenile. Tudi uporaba novejših agensov kot so tirozin kinazni inhibitorji in monoklonska protitelesa proti različnim receptorjem v kombinaciji z gemcitabinom ni povečala povprečnega preživetja (5). Pomemben napredek v zdravljenju metastatske oblike bolezni je pričetek uporabe kemoterapevtkih tripletov na osnovi 5-FU. Shema FOLFIRINOX se je izkazala za superiorno v primerjavi z gemcitabinom glede na učinkovitost, čeprav je bilo zabeleženih več neželenih sopojavov (12). V študijo so bili vključeni bolniki v dobrem splošnem stanju in z manj kot 50 % povišanim bilirubinom. Povprečno preživetje pri bolnikih, ki so prejeli FOLFIRINOX, je bilo 11.1 meseca v primerjavi z 6.8 meseca pri bolnikih na terapiji z gemcitabinom. Tudi obdobje pred napredovanjem bolezni in odgovor na zdravljenje sta bila statistično signifikantno boljša pri terapiji s FOLFIRINOX. Zabeleženih pa je bilo več epizod pomembnih stranskih učinkov, med najpomembnejšimi so pri 5.4 % bolnikov ugotavljali febrilno nevtropenijo. Shema FOLFIRINOX tako predstavlja možnost zdravljenja za bolnike z metastatsko boleznijo v dobri splošni kondiciji.

Kljub začetnim neupahom pri kombiniranju gemcitabina z drugimi terapevtiki se je pred nedavnim za uprabno izkazala kombinacija z nab-paklitakselom (13). V študiji so bolniki, ki so prejeli gemcitabin v kombinaciji z nab-paklitakselom živeli povprečno 8.6 meseca v primerjavi s 6.7 meseci, kolikor je bilo povprečno preživetje bolnikov na terapiji samo z gemcitabinom.

Direktne primerjave med shemama FOLFIRINOX in gemcitabin-nab-paklitaksel ni bilo narejene. Indirektna primerjava obeh shem sugerira superiorno shemo FOLFIRINOX ob tudi večji toksičnosti.

Splošna priporočila za zdravljenje metastatskega raka trebušne slinavke tako zaobsegajo:

1. Pri bolnikih v slabem splošnem stanju (ECOG 3 ali 4) je indicirano simptomatsko zdravljenje;
2. Pri bolnikih v zmerno dobrem splošnem stanju (ECOG 2) in bilirubinom, nižim od 50 % nad zgornjo normalno mejo, je indicirana terapija po shemi gemcitabin-nab-paklitaksel;
3. Pri bolnikih v zmerno dobrem splošnem stanju (ECOG 2) in bilirubinom, višjim od 50 % nad zgornjo normalno mejo, je indicirana monoterapija z gemcitabinom;
4. Pri bolnikih v zelo dobrem splošnem stanju (ECOG 0 ali 1) in bilirubinom, nižjim od 50 % nad zgornjo normalno mejo, je indicirana terapija ali po shemi FOLFIRINOX ali po shemi gemcitabin/nab-paklitaksel (5).

DRUGA LINIJA ZDRAVLJENJA

Študija, ki je zajemala 168 bolnikov, ki se niso odzvali na zdravljenje z gemcitabinom, je pokazala superiornost sheme 5-FU-LV-oksaliplatin v primerjavi s shemo 5-FU-LV glede povprečnega preživetja. (14) Kasnejša kanadska študija enake zasnove tovrstnih zaključkov ni potrdila (11). Pred kratkim so pokazal korist zdravljenja s kombinacijo liposomalnega irinotekana, 5-FU in LV v primerjavi s terapijo s 5-FU in LV (povprečno preživetje 6.1 proti 4.2 meseca) (15).

DRUGE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

S1

S1 je oralni floropirimidin (kombinacija 3 različnih spojin - tegafur/gimeracil/oteracil), ki je indiciran za zdravljenje napredovalega raka želodca, dobri rezultati pa so se pokazali tudi zdravljenju raka trebupne slinavke. Študija faze III GEST je primerjala učinkovitost zdravljenja z S1 s terapijo z gemcitabinom pri bolnikih v dobrem splošnem stanju. Rezultati so pokazale neinferiornost zdravljenja z S1 (povprečno preživetje 9.7 proti 8.8 mesecev, objektivni odgovor 21 proti 13 %, manj je bilo hematoloških stranskih učinkov). Zdravljenje z S1 tako predstavlja alternativo gemcitabinu

pri bolnikih, ki niso kandidati za bolj intenzivno zdravljenje ali preferirajo terapijo per os (16).

S1/gemcitabin

Del bolnikov, ki so bili vključeni v GEST študijo, je prejelo tudi kombinacijo S1/gemcitabin. Rezultati te študije niso pokazali superiornosti zdravljenja s kombinacijo (srednje preživetje 10.1 proti 8.8 mesecev) (16).

Podobne zaključke sta pokazali tudi kasnejši manjši randomizirani študiji (17,18). Naknadna meta analiza 5 randomiziranih študij pa je pokazala korist kombiniranega zdravljenja iz vidika odgovora na zdravljenje (RR 2.52, 95 % CI 1.85-3.42) in enoletnega preživetja (43 proti 31 %, RR 1.62, 95 % CI 1.12-2.33) (19).

Modificirani FOLFIRINOX

Modificirana oblika sheme FOLFIRINOX je bila nedavno predstavljena, rezultati so bili podobni kot pri zdravljenju s klasičnim FOLFIRINOX, opazili pa manj stranskih učinkov terapije (20).

Gemcitabin/kapecitabin

Nekaj zgodnjih nekontroliranih študij je pokazalo boljšo učinkovitost te sheme v primerjavi z gemcitabin/5FU (22, 23). Dve večji multinacionalni študiji faze III pa nista dokazali superiornosti v primerjavi s terapijo z gemcitabinom (srednje preživetje 8.4 proti 7.3 meseca in 7.1 proti 6.2 meseca). Prav tako so ugotavljali več neželenih stranskih učinkov (23, 24). Isti raziskovalci so nato napravili eno randomizirano študijo faze II in analizo vseh treh študij, ki je pokazala signifikantno podaljšanje preživetja pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo gemcitabina in kapecitabina. Kljub različnim dozam in shemam zdravljenja so zaključili, da bi lahko opisana terapija predstavljala standardno zdravljenje prvega reda.

Gemcitabin/ 5FU/ cisplatin/epirubicin

Kombinacija kemoterapevtikov PEFG je v majhni nekontrolirani študiji pokazala zelo impresivne rezultate, objektivni odgovor 58 %, klinična korist pri 78 %, čas do progressa 7.5 meseca in celokupno preživetje 11 mesecev. Nevtropenija gradusa 3 ali 4 je bila sicer prisotna pri približno polovici ciklov, nehematolška toksičnost zdravljenja pa je bila redka (25). Druga študija je primerjala shemo PEFG z gemcitabinom v monoterapiji. Pri PEFG so ugotavljali boljši odgovor na zdravljenje (39 proti 9 %) in boljše 4 – mesečno preživetje brez progressa (60 proti 28 %). Enoletno preživetje sicer ni bilo statistično boljše (39 proti 21 %), pri analizi 2-letnega preživetja pa se je PEFG izkazal za učinkovitejšega (12 proti 2 %) (26).

Gemcitabin in tarčna zdravila

Številna tarčna zdravila so bila preučevana v kombinaciji z gemcitabinom, vendar se je le pri zdravljenju v kombinaciji z erlotinibom dokazalo statistično podaljšano preživetje (6.2 proti 5.9 mesecev). Kljub tej signifikantnosti pa ostaja nejasno ali je dva tedna daljše preživetje tudi klinično pomembno (27).

ZAKLJUČEK

Sistemsko zdravljenje raka trebušne slinavke kljub številnim terapevtskim poskusom ostaja relativno neuspešno, preživetje te skupine bolnikov je slabo. Adjuvantna terapija z gemcitabinom ali 5FU/leukovorinom predstavlja standard zdravljenja. Bolnike z mejno resektabilnimi tumorji je potrebno vključiti v klinične študije, kadar je to mogoče, sicer se poslužimo shem za zdravljenje metastatske bolezni. Terapija lokalno napredovale bolezni ostaja kontroverzna, standard je 6 mesečno zdravljenje z gemcitabinom. Najboljše rezultate zdravljenja metastatske bolezni predstavlja shema FOLFIRINOX, ki je primerna le za bolnike v dobrem splošnem stanju in z relativno ohranjeno jetrno funkcijo. V nasprotnem primeru se lahko poslužimo gemcitabina v kombinacij z nabpaklitakselom ali v mono terapiji. Priporočila za zdravljenje drugega reda ostajajo šibka.

Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
2. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576–1585.
3. Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–1081.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl): v56–v68.
6. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl): abstr LBA4003.
7. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced nonmetastatic pancreatic cancer: a FFCD-SFRO study. *J Clin Oncol* 2006; 24(suppl): abstr 4008.
8. Loehrer PJ, Sr, Feng Y, Cardenes H et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4105–4112.
9. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J et al. Gemcitabine-based or capecitabine based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317–326.
10. Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–2413.
11. Ciliberto D, Botta C, Correale P et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2013; 49: 593–603.
12. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817–1825.
13. Von Hoff DD, Goldstein D, Renschler MF. Albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine in pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 479–480.
14. Oettle H, Riess H, Stieler JM et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2423–2429.
15. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:545
16. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 2013; 31:1640.
17. Sudo K, Ishihara T, Hirata N, et al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73:389.
18. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *Br J Cancer* 2012; 106:1934.
19. Li Y, Sun J, Jiang Z, et al. Gemcitabine and S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine alone for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials in Asia. *J Chemother* 2015; 27:227.
20. Ueno M, Ozaka M, Ishii H, et al. Phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naive patients with metastatic pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4111). Abstract available online at <http://meetinglibrary.asco.org/content/167038-176> (Accessed on June 06, 2016).
21. Hess V, Salzberg M, Borner M, et al. Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:66.
22. Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; 14:97.
23. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:2212.
24. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5513.
25. Reni M, Passoni P, Panucci MG, et al. Definitive results of a phase II trial of cisplatin, epirubicin, continuous-infusion fluorouracil, and gemcitabine in stage IV pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:2679.
26. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:369.
27. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960.

Nevroendokrine neoplazme trebušne slinavke

Pancreatic neuroendocrine neoplasms

Erika Kovačič Palli*

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 67–72

Ključne besede: trebušna slinavka, neuroendokrini tumor, klasifikacija, hormonski sindrom

Key words: pancreas, neuroendocrine tumor, classification, hormone syndrom

IZVLEČEK

Nevroendokrine neoplazme trebušne slinavke so redki tumorji, ki lahko izločajo hormone in vazoaktivne snovi, ki posledično bolniku povzročijo hormonski sindrom. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 2010 jih razvrstimo v dobro diferencirane neuroendokrine tumorje (NET) in slabo diferencirane neuroendokrine karcinome (NEC). Predoperativno je za diagnozo pomemben natančen slikovni prikaz tumorja, v resektatu pa histološki opis z določitvijo gradusa in stadija bolezni. Ozdravitev omogoča le kirurško zdravljenje. Pri metastatski bolezni se odločamo lahko za več vrst paliativnega zdravljenja glede na spremljajoče bolezni, histološko sliko in razširjenost zasevkov.

ABSTRACT

Neuroendocrine pancreatic neoplasms are rare. They may secrete hormones or vasoactive peptides and present with symptoms of hormonal hypersecretion. The WHO classification distinguishes between well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs). Before surgery accurate imaging tests should be done and the histopathological description should contain correct classification with grading and staging of the tumor. Surgery represents the treatment of choice in curative intent. In metastatic disease more palliative strategies are possible according to patients performance status, histology and metastatic spread.

*mag. Erika Kovačič Palli, dr.med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: erika.kovacic@kclj.si

UVOD

Nevroendokrine neoplazme (NEN) trebušne slinavke so redki tumorji, ki jih še vedno dokaj pozno diagnosticiramo, zaradi česar imajo ob odkritju pogosto zasevke s posledično slabšo prognozo in kvaliteto bolnikovega življenja. NEN združujemo v enotno skupino tumorjev zaradi njihovih podobnih bioloških značilnosti, saj izvirajo iz nevroendokrinih celic, lahko izločajo hormone in vazoaktivne snovi in posledično povzročajo hipersekreторne sindrome. V tem primeru govorimo o hormonsko aktivnih ali funkcijskih neoplazmah. Glede na klasifikacijo tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 2010 razlikujemo dobro diferencirane nevroendokrine tumorje (NET) in slabo diferencirane nevroendokrine karcinome (NEC) drobnoceličnega in velikoceličnega tipa. NET razdelimo še glede na mitotski in Ki67 indeks v NET-G1 (Ki67 $\leq 2\%$) in NET-G2 (Ki67 3–20 %) (1). Vsi NEC so G3. Večina hormonsko neaktivnih NEN je dobro diferenciranih NET, nefunkcijski NEC so izjema.

Epidemiologija

Letna incidenca NEN trebušne slinavke je 1,8 za ženske in 2,6 za moške, raste s starostjo in je najvišja v šesti in sedmi življenjski dekad. NEN predstavljajo do 20 % vseh neoplazem trebušne slinavke. Razvijajo se sporadično ali v povezavi z dednimi sindromi, kot so multipla endokrina neoplazija tipa 1 (MEN 1) ali von Hippel-Lindauerjeva bolezen. Pri bolnikih iz družin z MEN-1 so odkrili hormonsko neaktivne tumorje že v starosti od 20–30 let (2, 3).

Histologija

NEN trebušne slinavke se najverjetneje razvijejo iz pluripotentnih matičnih celic duktalnega epitela, razen insulinomi, ki naj bi izhajali iz matičnih celic Langerhansovih otočkov. Histološko so NEN trebušne slinavke solidni, acinarni ali trabekularni, kar pa ne vpliva na njihov biološki potencial. Večinoma so demarkirani in solitarni, pri bolnikih z MEN-1 pogosto multipli. Velikost tumorja ne korelira z izrazitostjo

sindroma, ki ga povzročijo. Aspiracijska citološka punkcija tumorja ni priporočljiva kot standardna diagnostična metoda, je pa lahko koristna kot pomoč pri predoperativni ali intraoperativni diagnozi, ne more pa razlikovati hormonsko aktivnih tumorjev od hormonsko neaktivnih, saj imajo oboji enake citološke značilnosti. Večina nevroendokrinih celic vsebuje kromogranin A, sinaptofizin in nevronske specifične enolazo. Imunohistološko barvanje na sinaptofizin in kromogranin A potrjuje nevroendokrino naravo tumorja. Za klinično odločanje in prognozo je pomembno določiti proliferacijski faktor Ki67 in število mitoz na desetih poljih velike povečave. Glede na WHO klasifikacijo naj bi vsako histološko poročilo vsebovalo histološko klasifikacijo lezije (NET ali NEC), gradus (G1, G2 ali G3) in pripadajoči TNM stadij (ENETS ali UICC) (1, 4, 5).

Hormonsko neaktivne neoplazme trebušne slinavke

Definicija

Od 60–90 % vseh NEN trebušne slinavke je hormonsko neaktivnih, torej ne povzročajo hormonskih sindromov (6). Imunokemijsko sicer lahko dokažemo hormone v celicah, kar pomeni, da jih neoplazma proizvaja, a ne sprošča v krvni obtok. Pogosto NEN hkrati izločajo tudi zaviralne peptide, npr. somatostatini. Pri nekaterih bolnikih lahko celo dokažemo zvišane vrednosti serumskih peptidov ali hormonov, vendar je njihova koncentracija prenizka ali pa se izločajo v biološko neaktivni obliki, zaradi česar ne sprožijo klinično očitnih simptomov.

Klinična slika

NEN trebušne slinavke pogosto odkrijemo povsem naključno s slikovnimi preiskavami, ki jih bolnik opravi zaradi težav z drugimi organi, saj bolezen dolgo poteka asimptomatsko. Žal ima kar 32–73 % bolnikov z NEN trebušne slinavke ob postavitvi diagnoze že zasevke (7). Najpogostejši simptomi v poznejšem obdobju bolezni so bolečina v trebuhu, slabost, hujšanje in zlatenica.

Prognoza

Srednje preživetje bolnikov s hormonsko neaktivno NEN trebušne slinavke je 38 mesecev (2).

Preživetje je odvisno predvsem od prisotnosti oddaljenih zasevkov, saj je pričakovano srednje preživetje tovrstnih bolnikov 23 mesecev v primerjavi s 70–124 meseci, če zasevkov ni (2). Za prognozo je zelo pomemben tumorski gradus, saj je pri bolnikih z NET-G2 in G3 preživetje bistveno krajše (8). Slabo prognozo napovedujeta tudi hitra rast jetrnih zasevkov (25 % volumskega povečanja v 6–12 mesecih) in zasevanje v kosti (9).

Diagnoza

Kromogranin A je monomerni kisli glikoprotein sekretornih granul neuroendokrinega sistema. Določamo ga v tkivu in serumu. Vrednost serumskega kromogranina A kot tumorskega označevalca je za diagnozo NEN dokaj omejena, saj moramo upoštevati številna stanja, ki lažno zvišajo njegovo vrednost, hkrati pa so lahko tudi pri večjem tumorskem bremenu vrednosti še v normalnem območju (10). Pomembno vlogo pa ima pri spremljanju in ocenjevanju uspešnosti zdravljenja. Potrebna je standardizacija laboratorijskih testov. Pri vseh bolnikih s hormonsko neaktivnimi NEN trebušne slinavke presejalno določimo za odkrivanje MEN-1 vrednost serumskega kalcija in parathormona. Pri bolnikih z utemeljenim sumom na dedno bolezen svetujemo genetsko testiranje.

Od slikovnih preiskav je za odkrivanje NEN trebušne slinavke najbolj dostopna, ne pa najbolj natančna, ultrazvočna preiskava, s katero začetno odkrijemo nepravilnosti na organu. Za celovitejšo oceno razširjenosti bolezni moramo vedno opraviti še računalniško tomografijo ali magnetnoresonančno slikanje, pa tudi scintigrafijo somatostatinskih receptorjev (oktreosken). Za oceno lokalne razširjenosti NEN trebušne slinavke lahko opravimo endoskopsko ultrazvočno preiskavo, s pomočjo katere vodimo punkcijo in pridobimo citološki material za natančno

diagnozo. Korak naprej v diagnostiki je nedvomno pozitronska emisijska tomografija z galijem 68, ki je specifičen označevalec za NEN (12).

Zdravljenje

Kirurško zdravljenje z namenom ozdravitve (kurativno) je priporočljivo za vse lokalizirane NEN trebušne slinavke. Če je tumor manjši od dveh centimetrov, je včasih mogoče opraviti zgolj enukleacijo lezije. Pri večjih neresektabilnih NEN morebitne operacije za zmanjšanje velikosti tumorja ne priporočajo. Operacija jetrnih zasevkov je smiselna le, če jih je možno odstraniti vsaj 90 %.

Zdravljenje z analogi somatostatinskih receptorjev je uspešno pri počasi rastočih tumorjih z nizkim proliferacijskim indeksom (NET-G1), kjer kirurško zdravljenje ni smiselno. Somatostatinski analogi zavirajo izločanje serotonina, gastrina, glukagonoma in insulina ter vplivajo na tumorsko rast, s čimer podaljšajo čas do napredovanja bolezni.

Bolnike z metastatskim NEN trebušne slinavke višjega gradusa (NET-G2) zdravimo s kemoterapijo ali s tarčnimi zdravili (everolimus, sunitinib) oz. tarčna zdravila uvedemo ob progresu po kemoterapevtskem zdravljenju. Smiselno je kombinirati somatostatinske analoge s tarčnimi zdravili (13).

Za kemoterapijo izberemo kombinacijo streptozotocina s 5-FU ali doksorubicinom ali temozolamid v monoterapiji ali s kapecitabinom. Neuroendokrine karcinome (NEC-G3) zdravimo s cisplatinom, oksaliplatinom in etopozidom, odgovor na zdravljenje je kratek. Pri NEC kirurške zmanjševalne operacije niso smiselne (14, 15).

Hormonsko aktivne neoplazme trebušne slinavke

Inzulinom

Inzulinomi so najpogostejše hormonsko aktivne neoplazme trebušne slinavke. Njihova letna incidenca je

1 do 3 /1.000.000 prebivalcev (16). Večinoma imajo nizek proliferacijski indeks, le okrog 10 % jih metastazira. Operativno zdravljenje je navadno uspešno.

Vzniknejo med 40. in 60. letom starosti, nekoliko pogosteje pri ženskah. Rastejo v tkivu trebušne slinavke ali pa se dotikajo njene površine. Ektopični inzulinomi so zelo redki (<2 %), vendar najpogostejši v dvanajstnikovi steni. Incidenca inzulinomov v glavi, trupu in repu trebušne slinavke je enaka: 85 % jih je solitarnih, 6–13 % multiplih in 4–6 % v sklopu MEN-1 (17).

Prekomerno izločanje inzulina in posledična hipoglikemija povzročata nevroglukopenične in včasih simpatoadrenalne avtonomne simptome: glavobol, diplopijo, zmedenost, upočasnjenost, pozabljivost, potenje, lakoto, tresavico, slabost, tesnoba ali palpitacije. Z napredovanjem bolezni so obdobja intermitentno zvečane sekrecije inzulina pogostejša, zato se pri bolniku lahko razvije perzistentna hipoglikemija. Izrazitost kliničnih simptomov ni vedno premočrtno povezana z velikostjo tumorja.

Na inzulinom pomislimo, če ob značilnih simptomih izmerimo krvni sladkor pod 2,2 mmol/L in če simptomi izginejo po aplikaciji glukoze. Za dokončno diagnozo določimo hkrati z vrednostjo glukoze še serumski inzulin, C-peptid in proinzulin ter opravimo 48–72 urni stradalni test, pri katerem ugotovimo nesorazmerno visoke vrednosti inzulina.

Inzulinome je slikovno težko dokazati, ker so v 82 % manjši od dveh in v polovici primerov manjši od enega centimetra. Endoskopski ultrazvok ima 70–90 % občutljivost za dokaz inzulinomov, hkrati pa z njim lahko izberemo tiste bolnike, pri katerih je smiselna minimalno invazivna operativna tehnika (18).

Inzulinomi imajo slabo ekspresijo somatostatinskih receptorjev, zato je scintigrafija pozitivna le pri 50 % bolnikov. Pri metastatski bolezni je za oceno jetrnih lezij najbolj primerna preiskava z magnetno resonanco. Veliko obeta tudi scintigrafija z glukagon-like peptide-1 analogom (GLP-1). Med samim operativnim

posegom kirurg uporablja intraoperativni ultrazvok predvsem za detekcijo majhnih lezij (18, 19).

Petletno preživetje bolnikov je 97 % (16).

Gastrinom

Gastrinomi predstavljajo do 30 % vseh NEN trebušne slinavke (2). Vzniknejo v trebušni slinavki in dvanajstniku, redko drugje. Gastrin, ki ga izločajo, povzroči Zollinger-Ellisonov sindrom (ZES), za katerega so značilne peptične razjede, ki jih vzročno ne moremo povezati z okužbo s *Helicobacter pylori* ali z uživanjem nesteroidnih antirevmatikov, gastroezofagealna refluksna bolezen in kronična driska.

Večina gastrinomov je klasificirana v NET-G1 ali G2. Gastrinomi trebušne slinavke so navadno večji kot dvanajstnikovi. Do 88 % bolnikov s ZES ima duodenalni NEN. 28 % gastrinomov raste agresivno, med operacijo ugotovijo zasevke v bezgavkah pri 40–60 % bolnikov. Za prognozo je najpomembnejša prisotnost morebitnih jetrnih zasevkov, saj je 10-letno preživetje bolnikov z difuznimi jetrnimi zasevki le 10–20 % (20).

Na ZES pomislimo pri bolnikih s ponavljajočo se ulkusno boleznijo, ob neuspešnem zdravljenju razjed z zapleti, kot so predrtje in krvavitev, pri endokrinopatijah ali hipergastrinemiji in takrat, ko driska izzveni ob jemanju zaviralcev protonske črpalke.

Gastrinom potrdimo, ko je vrednost serumskega gastrina na tešče zvečana za 10 krat in ko je hkrati želodčni pH manj kot 2. Če je vrednost gastrina manjša, bi bilo potrebno narediti sekretinski test, kar pri nas ni izvedljivo. 20–25 % bolnikov s ZES ima MEN 1, zato pri tovrstnih bolnikih vedno določimo še vrednost parathormona in serumskega kalcija, pri utemeljenem sumu na MEN 1 pa še genetsko testiramo (18).

Za slikovni prikaz gastrinomov opravimo gastroscopijo, pri kateri ugotovimo zadebeljene želodčne gube, računalniško tomografijo, magnetnoresonančno preiskavo, scintigrafijo somatostatinskih receptorjev in

endoskopsko ultrazvočno preiskavo, s katero dokazemo večino pankreatičnih gastrinomov, zgrešimo pa kar polovico duodenalnih. V tujini opravijo lahko tudi selektivno angiografijo s sekretinsko stimulacijo in določitvijo gastrina v krvi hepatične vene. Diagnozo dokončno potrdimo s histološkim pregledom biopsije tumorja, zasevka ali resektata.

Za kirurško zdravljenje se odločimo pri bolnikih s ZES, ki nimajo jetrnih zasevkov in pri bolnikih, ki imajo ZES v sklopu MEN 1 in tumor večji od dveh centimetrov. Hiperacidnost uravnavamo z visokimi odmerki zaviralcev protonske črpalke (od 60–120 mg dnevno) (15).

Redke hormonsko aktivne NEN trebušne slinavke

Tovrstne neoplazme predstavljajo manj kot 10 % vseh NEN trebušne slinavke (2). Izločajo lahko različne hormone, kot so glukagon, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), somatostatin, adrenokortikotropni hormon, rastni hormon in druge. Večina bolnikov (40–90 %) ima ob odkritju bolezni že zasevke. Bolniki z VIP-omom imajo vodeno drisko, hiperkalcemijo in so pogosto izsušeni. Za glukagonom so značilni kožni izpuščaji (nekrolitični migratorni eritem), glukozna intoleranca in hujšanje.

V diagnostičnem postopku je pomembno določiti nivo hormonov in opraviti slikovne preiskave za zamejitev bolezni. Somatostatinski analogi učinkovito blažijo simptome predvsem pri VIP-omih in glukagonomih, če kirurško zdravljenje ni smiselno (15, 18).

Metastatske hormonsko aktivne neuroendokrine neoplazije

Pri bolnikih, kjer je osnovno zdravljenje izčrpano in ne zadošča več za blažitev simptomov, lahko uvedemo tarčna zdravila everolimus ali sunitinib. Tumorsko breme jetrnih metastaz lahko zmanjšamo z embolizacijo, radiofrekvenčno ablacijo, peptidno receptorsko terapijo ali s kirurško citoreduktivno operacijo (15).

ZAKLJUČEK

Zaradi heterogenosti in redkosti neoplazem trebušne slinavke je njihovo preučevanje izziv z epidemiološkega, biološkega, biokemičnega, patološkega, diagnostičnega in kurativnega vidika. Njihova incidenca narašča ne samo zaradi spreminjenih patoloških kriterijev in boljšega odkrivanja. Večja prepoznavnost, zgodnja diagnoza in različne oblike paliativnega zdravljenja so izboljšali kvaliteto življenja in preživetje bolnikov.

Literatura

1. Bosman FT: WHO Classification of Tumor of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2010.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26:3063–72.
3. Huguet I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2017; 104: 105–11.
4. Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 2014; 25: 186–92.
5. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013; 40: 23–36.
6. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 234–43.
7. Zerbi A, Falconi M, Rindi G, Delle Fave G, Tomassetti P, Pasquali C, et al. Clinicopathological features of pancreatic neuroendocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1421–9.
8. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Bonisegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod pathol* 2010; 23: 824–33.
9. Panzuto F, Merola E, Rinzivillo M, Partelli S, Campana D, Iannicelli E, et al. Advanced digestive neuroendocrine tumors: metastatic pattern is an independent factor affecting clinical outcome. *Pancreas* 2014; 43: 212–8.
10. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M, et al. Chromogranin A-Biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2427–43.
11. Qiao XW, Qui L, Chen YJ, Meng CT, Sun Z, Bai CM, et al. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 64.
12. Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN, Neumann R, Haug AR, Albert NL, et al. Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to 68Ga-DOTATATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas. *EUR J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 897–907.
13. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–76.
14. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120–34.
15. Falconi M, Eriksson B, Kaldas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. Consensus guidelines update for the management of functional P-NETs (F-P-NETs) and non-functional P-NETs (NF-P-NETs). *Neuroendocrinology* 2016; 103: 153–71.
16. Öberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010; 37: 594–618.
17. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat cancer* 2014; 21:153–63.
18. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98–119.
19. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735–52.
20. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: Recent advances and controversies. *Current Opinion in Gastroenterology* 2013; 29: 650–61.

Endoskopski posegi pri obravnavi bolnikov z boleznimi trebušne slinavke

Endoscopic interventions in the treatment of patients with diseases of the pancreas

Samo Plut*

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 73–77

Ključne besede: ERCP, EUZ, bolezni trebušne slinavke, diagnostika, zdravljenje

Key words: ERCP, EUS, pancreas illnesses, diagnosis, treatment

POVZETEK

Endoskopija ima pomembno mesto pri obravnavi bolnikov z boleznimi trebušne slinavke. V diagnostiki bolezni pankreasa je endoskopsko retrogradno holangio-pankreatikografijo (ERCP) izpodrinila bistveno manj invazivna moderna slikovna radiološka diagnostika – računalniška tomografija in magnetno resonančna pankreatikografija ter endoskopski ultrazvok (EUZ). V zdravljenju pa je ERCP ohranil pomembno vlogo. Razvoj interventnega EUZ nam omogoča nove možnosti diagnostike in zdravljenja, ki nudijo boljšo diagnostiko in večjo varnost za bolnika. Obe diagnostični metodi sta tako postali nepogrešljivi v sodobni in kakovostni obravnavi bolnikov z boleznimi trebušne slinavke.

ABSTRACT

Endoscopy has an important role in diagnosis and treatment of diseases of the pancreas. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) used to be the main diagnostic modality, however in modern times it is almost always preceded by less invasive modern imaging techniques as is computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and endoscopic ultrasound (EUS). ERCP still has an important role as a therapeutic tool in treatment after diagnosis was made. Development of interventional EUS enables us better and safer diagnostic and treatment options. Both endoscopic diagnostic methods have become standard of care of modern management of patients with such pathology.

*Samo Plut, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: samo.plut@kclj.si

UVOD

Endoskopsko retrogradno holangio-pankreatikografijo (ERCP) uporabljamo v diagnostiki in zdravljenju bolezni pankreatičnega in biliarnega duktalega sistema že več kot 40 let. Sprva primarno diagnostična metoda se je z razvojem modernih neinvazivnih slikovnih diagnostičnih metod, kot so računalniška tomografija (CT), magnetno resonančno slikanje (MR in MRCP) ter tudi endoskopski ultrazvok (EUZ) razvila v skoraj povsem terapevtski poseg. Poseg izvajamo z duodenoskopom, ki nam zaradi stranske optike omogoča optimalen prikaz papile Vateri in minorne papile, ob uporabi levatorja lahko z orodji kaniliramo pankreatični duktalni sistem, vanj uvedemo vodilno žico ali vbrizgamo kontrastno sredstvo. ERCP je povezan z pomembnim tveganjem za nastanek iatrogenega pankreatitisa (v 5–10 % posegov), pomembni zapleti so krvavitev in perforacija po endoskopski sfinkterotomiji ali balonski dilataciji ter okužba. Učna krivulja za ERCP je dolga, kar še posebej velja za diagnostiko in terapijo na pankreatičnem duktalnem sistemu. Takšni posegi terjajo izkušenega endoskopista z dovolj velikim številom tovrstnih posegov letno. ERCP ima pomembno vlogo pri obravnavi malignih in benignih bolezni trebušne slinavke.

Ultrazvočno sondo **endoskopskega ultrazvoka (EUZ)** uvedemo v želodec in dvanajstnik in se praktično povsem približamo tkivu trebušne slinavke. Metoda nam omogoča prikaz tudi najmanjših struktur in sprememb. Sprva primarno diagnostična metoda je z razvojem linearega EUZ v zadnjih 20 letih in s tem možnostjo UZ vodene tankoigelne biopsije (FNA) postala tudi terapevtska. Zapleti diagnostičnega EUZ so izjemno redki (primerljivi z zapleti diagnostične gastroskopije), najpogostejši zapleti terapevtskega EUZ pa so krvavitev in iatrogeni pankreatitis (po tankoigelni biopsiji), okužba in izjemno redko perforacija. Diagnostični EUZ ima primarno vlogo v diagnostiki akutnega biliarnega pankreatitisa, diagnostiki in opredelitvi razširjenosti tako adenokarcinoma kot

nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke. Je prva diagnostična metoda pri bolnikih s sumom na kronični pankreatitis. Terapevtski EUZ nam omogoča diagnostiko cističnih lezij trebušne slinavke, endoskopsko drenažo kolekcij po akutnem nekrozanem pankreatitisu ter omogoča blokado celiakalega pleteža.

Ob **gastroskopiji** lahko morebitno obstrukcijo prebavne cevi zaradi preraščanja maligne bolezni trebušne slinavke razrešimo z vstavitvijo kovinskih opornic.

Endoskopija in maligne bolezni trebušne slinavke

Rak trebušne slinavke še vedno ostaja bolezen s slabo prognozo in težavnim zdravljenjem. Klinično se simptomi bolezni kažejo pozno. Uspešno zdravljenje je možno le pri zgodnjih stadijih bolezni. Spremembe v žlezi so lahko bodisi solidne ali cistične.

V diagnostiki **solidnih lezij** pankreasa sta poglavitni neinvazivni metodi CT in MR, saj nam omogočata prikaz tako lokalnega stanja tumorja kot detekcije morebitnih zasevkov v bezgavkah in jetrih. EUZ ima prednost pri opredelitvi lezij suspektnih za adenokarcinom manjših od 2 cm, kjer je občutljivost in specifičnost metode boljša od radiološke diagnostike. Ker metoda ne vključuje sevanja je varnejša od CT preiskave, v slovenskem prostoru je tudi dostopnejša od CT in MR preiskav. EUZ je bolj natančen v diagnostiki nevroendokrinih tumorjev od vseh ostalih diagnostičnih metod (UZ, CT, MR, octreoscan) z občutljivostjo od 82–93 %, pomembno vlogo ima pri diagnostiki redkih solidnih papilarnih tumorjev. FNA nam omogoča pridobitev citološke diagnoze, kar ima še poseben pomen pri zdravljenju bolezni, ki so po slikovnem prikazu podobne adenokarcinomu – npr. limfom pankreasa ali avtoimunski pankreatitis, (kjer se lahko tako izognemo nepotrebnim operacijam) in v diagnostiki zasevkov v pankreasu. EUZ nam omogoča ultrazvočno vodeno in varno injekcijo citolitičnega sredstva (alkohola ali fenola) v celiakalne gangilije ter s tem nevrolizo celia-

kalnega pleteža, ki omogoča dobro zdravljenje maligne bolečine. Z ERCP dodatnih informacij v diagnostičnem postopku pri resektabilnem raku trebušne slinavke ne pridobimo, pomembno vlogo pa ima pri bolnikih z biliarno obstrukcijo in/ali holangitisom, saj omogoča vstavev odstranljivega plastičnega stenta in s tem optimalno pripravo bolnika na operativni poseg, vzpostavitev biliarne drenaže pa omogoči neoadjuvantno kemoterapijo. V primeru negativne EUZ FNA pride v poštev ERCP z krtačenjem pankreatičnega voda (sicer visoko skoraj 100 % specifičnostjo, a le 15–50 % občutljivostjo). Poglavitna vloga ERCP pri obravnavi bolnikov z rakom trebušne slinavke je v paliativni obravnavi bolnikov z obstrukcijsko zlatenico. Z ERCP in vstavitvijo samorazteznega kovinskega stenta enostavno in varno omogočimo trajno drenažo in ohranimo visoko kvaliteto življenja bolnikov. Pri bolnikih z napredovalih rakom pankreasa, ki prerašča v dvanajstnik in so slabi kandidati za kirurško obvodno operacijo, je endoskopska vstavev gastroduodenalnega kovinskega samorazteznega stenta možna paliativna razrešitev maligne obstrukcije.

Cistične lezije trebušne slinavke so pogosto diagnostični in terapevtski izziv. Pseudocistične spremembe so benigne in nimajo malignega potenciala. Mucinozne cistične neoplazme in intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN) pa imajo znan maligni potencial. Dodatno lahko tudi pri malignih tumorjih vidimo področja cistične degeneracije (solidni pseudopapilarni tumor, cistični nevroendokrini tumor ali tudi duktalni adenokarcinom). EUZ ima poglavito vlogo v obravnavi cističnih lezij, omogoča nam opis cistične lezije z morebitnimi solidnimi vključki, zadebeljeno steno ciste ter oceno pankreatičnega voda. Dodatno informacijo dobimo z aplikacijo kontrastnega sredstva ki nam omogoča oceno prekrvljenosti lezije (*angl.* contrast-enhanced EUZ). FNA nam omogoča aspiracijo ciste in citološki pregled ter določitev CEA, z visoko specifičnostjo (88–93 %) in dobro senzitivnostjo (54–63 %). ERCP redko uporabljamo v diagnostiki cističnih lezij, lahko pa prikazemo patognomonični znak izcejanja sluzi iz papile Vateri pri IPMN glavnih vodov (t.i. fish-eye papila). ERCP omo-

goča kontrastni prikaz pankreatičnega duktalnega sistema, vendar ga v namen diagnostike zamenjuje MRCP. Histološka in citološka diagnostika IPMN ob ERCP (citološko krtačenje in biopsija) imata relativno nizko občutljivost (35 %) in se redko uporablja.

Endoskopija in benigne bolezni trebušne slinavke

Akutni pankreatitis je v skoraj 40 % biliarne etiologije. Poglavitno vlogo v diagnostiki holecistitijaze ima EUZ z visoko občutljivostjo (94 %) in specifičnostjo (95 %), ki je pri kamnih večjih od 10 mm primerljiva z MRCP, pri manjših kamnih in mulju (*angl.* sludge) pa je diagnostika z EUZ superiorna. EUZ nam omogoči tudi diagnostiko morebitnega pancreas divisuma ali ampularnega adenoma.

Ker se velika večina manjših koncrementov (do 80%) iz žolčevoda izloči sama je ERCP indicirana le pri bolnikih z akutnim biliarnim pankreatitisom in perzistentno biliarno obstrukcijo ali holangitisom ter pri bolnikih pri katerih smo z neinvazivnimi diagnostičnimi metodami (UZ, CT, MR ali EUZ) dokazali holecistitijazo. ERCP je potrebno napraviti čimprej, najkasneje pa v 24–72 urah. Z retrospektivno študijo na KOGÉ smo pokazali, da z zgodnjim ERCP (znotraj 24 ur) v primerjavi z odloženim ERCP (po 24h) zmanjšamo lokalne in sistemske zaplete pankreatitisa pri teh bolnikih in skrajšamo trajanje hospitalizacije. Ob ERCP napravimo endoskopsko sfinkterotomijo in/ali dilatacijo papile Vateri in odstranimo konkreme. Vloga endoskopske sfinkterotomije pri bolnikih s pankreatitisom, kjer so se konkrementi že spontano izločili pa ni povsem jasna, priporoča se pri bolnikih ki niso kandidati za holecistektomijo ali le ta ne bo napravljena v 4 tednih. **Zapleti akutnega pankreatitisa** so nastanek pseudociste in omejene pankreatične in peripankreatične tekočinske kolekcije. Manjše neokužene kolekcije lahko regredirajo spontano. Intervencija je indicirana v primeru simptomov (bolečina v trebuhu, zgodnja sitost, obstrukcija iztoka iz želodca, ikterus ali hujšanje) in v primeru večjih kolekcij ali če so le te okužene. V zadnjem času kirurško zdravljenje

nadomešča manj invazivno endoskopsko zdravljenje – papilotomija pankreatičnega sfinktra z vstavitvijo pankreatičnega stenta (z ERCP) in endoskopska drenaža pseudocist in omejenih tekočinskih kolekcij (z ERCP le v primeru jasnega bočenja kolekcije v lumen želodca ali dvanajstnika ali EUZ) – cistogastrostomija ali duodenogastrostomija. Le-ta omogoča endoskopski pristop retroperitoneju in endoskopsko nekrektomijo.

Pankreas divisum je anatomska varianta odsotnost spoja dorzalega in ventralnega pankreatičnega voda. Prisotna je pri okoli 7 % ljudi. Anatomsko varianta je povezana z rekurentnim akutnim in kroničnim pankreatitisom. EUZ je metoda izbora za dokaz anatomske variante z boljšo občutljivostjo od MR in CT. ERCP z kanilacijo minorne papile in kotratno pankreatografijo najboljša metoda, vendar je zaradi tveganja posega in zapletov ERCP indicirana le pri bolnikih z nejasno neinvazivno diagnostiko in v terapevtske namene – z endoskopsko sfinterotomijo pankreatičnega sfinktra minorne papile izboljšamo simptome pri 60 % bolnikov.

Disfunkcija Oddijevega sfinktra velja za funkcionalno bolezen pankreasa. Je vzrok za do 72 % idiopatskih rekurentnih pankreatitisov. V opredelitvi ima pomembno vlogo EUZ, ki nam omogoča natančno oceno širine pankreatičnega voda in izključitev druge patologije. Po Milwaukejski klasifikaciji poznamo tri tipe bolezni, ERCP z sfinkterotomijo holedohalega in/ali pankreatičnega sfinktra je indiciran pri tipu 1 (bolniki z tipično bolečino, povišanimi pankreatičnimi encimi in dilatiranim pankreatičnim vodom). Pri bolnikih s tipom 2 i 3 ima diagnostično vlogo manometrija Oddijevega sfinktra, ki pa je na voljo le v specializiranih centrih.

Avtoimunski pankreatitis je oblika kroničnega pankreatitisa, ki ga lahko uspešno zdravimo z kortikosteroidi. Tip 1 (limfoplazmocitni sklerozantni pankreatitis) je povezan z IgG4 protitelesi. Tip 2 (idiopatski dukto-centrični pankreatitis) je povezan s KVČB in ni povezan z IgG4 protitelesi. Pomem-

bno vlogo v diagnostiki ima EUZ, ki prikaže difuzno povečan heterogen pankreas ter omogoča biopsijo tikva z FNA. Vloga ERCP je terapevtska – zdravljenje striktur pankreatičnega voda, ki vstrajajo kljub terapiji s kortikosteroidi.

Kronični pankreatitis je ireverzibilen vnetni proces ki vodi v destrukcijo in fibrozo pankreatičnega parenhima ter striktur pankreatičnega voda. Endoskopska diagnostika pride v poštev pri bolnikih, kjer z funkcijsko diagnostiko eksokrine ali endokrine disfunkcije pankreasa nismo dokazali ali brez znakov kroničnega pankreatitisa (atrofija žleze in kalcinacije) na neinvazivnih slikovnih preiskavah. EUZ je najboljša metoda za diagnostiko kroničnega pankreatitisa. Pokaže spremembo parenhima žleze (hiperehogena področja, lobularnost in ciste) in dobro prikaže spremembe v pankreatičnem duktalnem sistemu (dilatacijo glavnega pankreatičnega voda, nepravilnosti v vodu, hiperehogeno steno in pankreatolite). Z odsotnostjo znakov lahko z visoko zanesljivostjo kronični pankreatitis izključimo. Ker so nekateri morfološki znaki podobni pri akutnem pankreatitisu, moramo EUZ za izključitev kroničnega pankreatitisa napraviti vsaj 4 tedne po akutnem zagonu. V preteklosti je bil ERCP in kontrastna pankreatografija zlati standard diagnostike kroničnega pankreatitisa, z značilnimi spremembami pankreatičnega duktalnega sistema (Cambridge klasifikacija). Zaradi invazivnosti posega in tveganja za akutni zagon ERCP v diagnostiki kroničnega pankreatitisa nima več večje vloge, praktično povsem so ga nadomestile neinvazivne metode (MRCP i EUZ). ERCP pa ohranja svojo terapevtsko vlogo v razreševanju striktur pankreatičnega voda (dilatacija in stentiranje), odstranitvi pankreatolitov in redkeje pri pridobivanju citoloških vzorčkov (krtačenje in biopsija). Drobne pankreatolite zdravimo z zunajtelesno litotripsijo (ESWL), ki je uspešna pri 90 % bolnikov. V zdravljenju pankreatolitov večjih od 5 mm ima svoje mesto kombinacija zunajtelesne litotripsije (ESWL) in nato endoskopske odstranitve pankreatolitov. V primeru da ESWL ni uspešna pride v poštev intraduktalna mehanska litotripsija. Endo-

skopsko zdravljenje kroničnega pankreatitisa ima sicer manjše uspehe od kirurškega (15 % vs. 15 % za popolno olajšanje bolečin in 46 % vs. 52 % za delno olajšanje bolečin, brez vpliva na funkcijo žleze), vendar je zaradi manjše invazivnosti priporočljivo kot prva terapija, kirurško zdravljenje sledi pri bolnikih kjer z endoskopsko terapijo nismo bili uspešni. Dominantno strikturo pankreatičnega voda zdravimo z ERCP in dilatacijo ter vstavitvijo 10Fr plastičnega stenta, ki jih menjavamo na 2–3 mesece v trajanju 1 leta. V kolikor striktura še vstaja, so priporočeni dodatni stenti. Vstavitve neoplaščenih samorazteznih kovinskih opornic v pankreatični vod ni indicirana, za priporočilo vstavitve oplaščenih samorazteznih kovinskih opornic trenutno še ni dovolj dokazov.

ERCP ima pomembno vlogo pri stanjih, kjer je **glavni pankreatični vod poškodovan** (poškodba zaradi travme, iatrogena poškodba med operacijo ali kot posledica nekroze ob akutem pankreatitisu) z pankreatogenim ascitesom ali pseudocisto. Manjše pseudociste lahko dreniramo transpapilarno z vstavitvijo pankreatičnega stenta v pseudocisto.

Literatura

1. J. Dumonceau et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: ESGE clinical guideline. *Endoscopy* 2012; 44:784–796.
2. S. Tenner et al. ACG Guideline: Management of Acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(9):1400–15.
3. Muthusamy VR et al. The role of endoscopy in diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2016; 84(1):1–9.
4. Chandrasekhara V. et al. The role of endoscopy in benign pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 2015; 82(2):203–14.
5. Mathusamy VR et al. The role of endoscopy in diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. *Gastrointest Endosc* 2016; 83(3):481–88.
6. Eloubeidi MA et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016; 83(1):17–28.
7. Lohr JM et al. UEG evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *UEG Journal* 2017, 5(2): 153–199.

Pomen radioloških preiskav v najpogostejših boleznih trebušne slinavke

The importance of radiological examinations in most frequent diseases of the pancreas

Košutič Igor, Garbajs Manca, Popovič Peter*
UKC Ljubljana, KI za radiologijo
Gastroenterolog 2017; suplement 1: 78–87

Ključne besede: trebušna slinavka, diagnostika, ultrazvok, računalniška tomografija, magnetna resonanca

Key words: pancreas, diagnosis, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance

IZVLEČEK

Najpogostejše neinvazivne slikovno preiskovalne metode za oceno bolezni trebušne slinavke so ultrazvok, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje in magnetnoresonančna holangiopankreatikografija. Uporabljamo jih za postavitve diagnoze kroničnega pankreatitisa, duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke in cističnih sprememb trebušne slinavke. Pri akutnem pankreatitisu redko uporabimo slikovne metode za postavitve diagnoze, služijo pa za oceno intenzivnosti bolezni, etiologije in lokalnih zapletov. Pri duktalnem adenokarcinomu imajo dodatno vlogo v oceni zamejenosti bolezni in s tem v prepoznavi potencialno operabilnih bolnikov. Pomembna vloga slikovnih metod je v pravilni opredelitvi cističnih lezij, saj nekatere predstavljajo premaligna stanja.

ABSTRACT

The most commonly used imaging methods for evaluating pancreatic diseases are ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging. We use them in establishing the diagnosis of chronic pancreatitis, ductal adenocarcinoma of the pancreas and cystic pancreatic lesions. In acute pancreatitis, imaging methods are not usually used to establish the diagnosis, but more commonly for assessment of disease severity and the presence of local complications. Their role in ductal adenocarcinoma is for disease staging and recognizing potentially resectable patients. The imaging methods allow us to correctly identify cystic lesions, since some of the pancreatic cysts are premalignant.

*doc. dr. Peter Popovič, dr.med
Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
E-pošta: peter.popovic@kclj.si

UVOD

Slikovno preiskovalne metode nam dajo številne informacije, ki nam pomagajo v postavitvi diagnoze ter oceni intenzivnosti in razširjenosti bolezenskih procesov trebušne slinavke. Neinvazivne slikovno preiskovalne metode za ugotavljanje sprememb v poteku trebušne slinavke so ultrazvok (UZ), računalniška tomografija (CT) z angiografijo (CTA), magnetna resonanca (MR) z angiografijo (MRA) in magnetnoresonančna holangiopankreatikografija (MRCP)(1). S slikovno diagnostično obdelavo bolnikov ugotavljamo spremembe na trebušni slinavki in v celotnem trebuhu ter tako načrtujemo zdravljenje in vrednotimo njegovo uspešnost. UZ je najbolj razširjena neinvazivna metoda, pri kateri večinoma ni treba uporabljati kontrastnih sredstev, pa tudi škodljivega delovanja na organizem, ki ga imajo rentgenski žarki, pri UZ ne poznamo. CT je najpogostejša uporabljena metoda za prikaz sprememb trebušne slinavke in okolice, predvsem ko gre za nujna stanja in ko potrebujemo oceno razširjenosti bolezni. Natančnost preiskave CT se poveča ob uporabi kontrastnega sredstva (KS). Preiskava MR je po navadi rezervirana za primere, ko z UZ in CT preiskavo ne rešimo diagnostičnega problema in v primeru kontraindikacij za CT preiskavo. MRCP je preiskava, s katero je možen natančen prikaz in diagnostika pankreatičnega in žolčnega sistema vodov. Diagnostični domet MRCP preiskave se je s sočasno uporabo sekretina močno povečal pri ugotavljanju strukturnih anomalij pankreatičnih vodov ter pri diagnozi in kontroli cističnih pankreatičnih neoplazm.

V preglednem prispevku avtorji prikazujejo vlogo slikovno preiskovalnih metod pri akutnem pankreatitisu in kroničnem pankreatitisu, duktalnem adenokarcinomu trebušne slinavke in cističnim spremembam trebušne slinavke.

VNETNE BOLEZNI TREBUŠNE SLINAVKE

Akutni pankreatitis

Za diagnozo akutnega pankreatitisa sta potrebna vsaj dva od naslednjih treh pogojev: (a) abdominalna bolečina s pankreatičnim izvorom, običajno v epigastriju s pogostim širjenjem proti hrbtu ali bokoma; (b) povišane vrednosti encimov serumske amilaze ali lipaze na najmanj trikratno vrednost zgornje referenčne številke in (c) radiološke najdbe (CT, MR, ali UZ), značilne za akutni pankreatitis. UZ pri akutnem pankreatitisu ima majhno diagnostično vrednost. Z UZ predvsem ocenjujemo žolčnik in žolčne vode za oceno prisotnosti žolčnih kamov kot možen vzrok akutnega pankreatitisa (Slika 1) in za eventualni prikaz kamnov v poteku ekstrahepatalnih žolčnih vodov, kar je indikacija za ERCP. Zaželeno je, da se naredi UZ preiskava znotraj 24–48 ur od začetka pankreatitisa. V poznejši fazi poteka bolezni lahko uporabljamo UZ za sledenje tekočinskih kolekcij in za vodenje različnih perkutanih posegov intervencijske radiologije (1,2,3).



Slika 1: Akutni biliarni pankreatitis. UZ pokaže številne kamne (debela puščica) v žolčniku

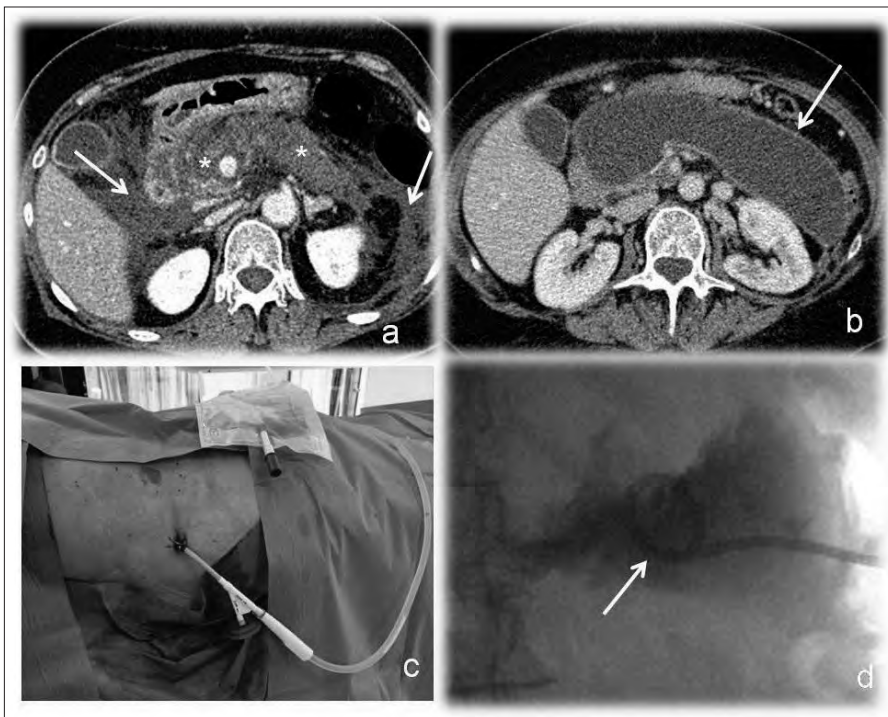


Slika 2: Akutni biliarni intersticijski pankreatitis. a) Izhodišni CT pokaže normalno veliko trebušno slinavko (debela puščica), ki se homogeno obarva po aplikaciji kontrastnega sredstva. V okolici je vidno vneto peripankreatično maščevje (*); b) Kontrolni CT pet tednov pozneje pokaže psevdocisto trebušne slinavke (debela puščica); c) Kontrolni CT deset mesecev pozneje pokaže povečanje psevdociste (debela puščica), zaradi česar je bila psevdocista drenirana s perkutano psevdocisto-gastro drenažo

CT je metoda izbira za oceno stopnje pankreatitisa in ugotovitve zapletov, a ima v primerjavi z MRCP nižjo občutljivost za prikaz anomalij pankreatobiliarnih vodov in izključitev holedoholitaze. Preiskava nam poda diagnozo pankreatitisa in eventualno alternativno diagnozo, oceni resnost in zaplete bolezni. S CT preiskavo natančno opišemo nekroze v poteku trebušne slinavke in tekočinske kolekcije ob trebušni

slinavki. Dodatno še ocenimo prisotnost proste tekočine, žolčnih kamnov, dilatacije žolčnih vodov, venske tromboze, anevrizem, plevralnega izliva, dilatacije votlega sistema ledvic zaradi pritiska kolekcij in prizadetost prebavnega trakta. Uporabljamo jo tudi za načrtovanje in vodenje različnih perkutanih posegov intervencijske radiologije. Zgodnji CT ne prikaže sprememb v strukturi (nekroze) in morfologiji pankreasa,

zaradi tega ga ne izvajamo v prvih dneh od zagona bolezni, razen če je bolnik zelo prizadet in sumimo na hujše zaplete akutnega pankreatitisa, kot so ishemija črevesja in krvavitev. Izhodiščno preiskavo naredimo tretji do četrti dan od začetka bolezni, kontrolni CT pa po sedmih dneh v korelaciji s klinično sliko (3). Pri bolnikih z blagim kliničnim potekom CT ne izvajamo, izjema so bolniki starejši od 40 let s prvim zagonom pankreatitisa in brez znanega vzroka z namenom, da se izključi tumor. MR preiskava je enako občutljiva kot CT, je pa v primerjavi s CT dražja in traja dalj časa, zaradi tega se v zgodnji fazi bolezni izvaja le pri bolnikih s kontraindikacijo za CT preiskavo. V



Slika 3: Akutni biliarni nekrotizantni pankreatitis. a) Izhodišni CT pokaže nekroze v poteku trebušne slinavke (*) in akutne nekrotične kolekcije (ANK) v okolici (puščice); b) Kontrolni CT čez sedem tednov pokaže s steno zamejeno tekočinsko kolekcijo (WON) (puščica); c) Perkutana drenaža psevdociste s pristopom levo retroperitonealno. d) Položaj drenažnega katetra (puščica) med diaskopijo

poznejšem poteku bolezni uporabljamo MR za prikaz in sledenje tekočinskih kolekcij. Z uporabo dodatnih MRCP sekvenc lahko prikažemo tudi spremembe v poteku ekstrahepatalnih žolčnih vodov (npr. kamne) in pankreatičnega voda (npr. razvojne variante). Klasifikacija akutnega pankreatitisa po Atlanta kriterijih, ki je bila nazadnje revidirana leta 2012, nam omogoča ločevanje med dvema morfološkimi tipi pankreatitisa in zgodnjimi in poznimi tekočinskimi kolekcijami (3). Morfološko delimo akutni pankreatitis na akutni intersticijski/edematozni pankreatitis in akutni nekrozantni pankreatitis. Akutni intersticijski pankreatitis (AIP) predstavlja 80–90 % prezentacij te bolezni in ima nizko stopnjo smrtnosti in pojavljanja zapletov. Pri AIP je pankreas normalne velikosti ali blago povečan in v celoti enakomerno obarvan po aplikaciji kontrastnega sredstva (KS), v okolici je pa vidno vnetno peripankreatično maščevje (Slika 2a). Pri nekrozantnem pankreatitisu (ANP) pride do nekroz pankreasa in/ali okolnih tkiv, kar je vidno na CT ali MR preiskavi kot neobarvanje parenhima pankreasa po aplikaciji KS (Slika 3a) z nekrozo peripankreatičnega maščevja. Prognoza je slabša in pogosteje so pridruženi lokalni zapleti (1, 2, 3).

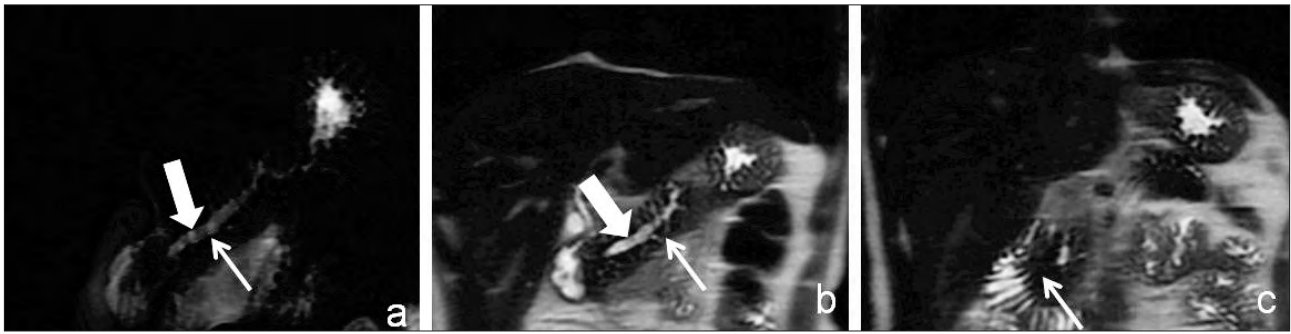
Najpogostejši zaplet akutnega pankreatitisa so tekočinske kolekcije (Tabela 1). Glede na potek bolezni jih delimo na zgodnje (do 4 tedne stare) in pozne (nad 4 tedne stare). Zgodnja kolekcija pri akutnem intersticijskem pankreatitisu je akutna peripankreatična tekočinska kolekcija (APTK). Tekočinske kolekcije pri intersticijskem pankreatitisu se redkeje okužijo in pogosteje izzvenijo kot kolekcije v sklopu nekrozantnega pankreatitisa. APTK predstavlja tekočino brez prisotnosti nekroze, ki je omejena z okolnimi strukturami. Večina teh tekočinskih kolekcij nastanejo znotraj prvih 48 ur in se sponatno resorbirajo v dveh do štirih tednih. Če pa vztrajajo več časa, jih telo omeji z vezivno ovojnico in po štirih tednih govorimo o psevdocistah (Slika 2b, c). To se zgodi v primeru, ko obstaja povezava med odprtim pankreatičnim vodom in okolico (3).

Zgodnja kolekcija pri akutnem nekrozantnem pankreatitisu opredeljujemo kot akutna nekrotična kolekcija (ANK), ki je izpolnjena s tekočino in nekrozo in je zaradi tega heterogenega videza na CT ali MR preiskavi (Slika 3a). Kadar se ANK po štirih tednih omeji z vezivom, govorimo o s steno zame-

Tabela 1: Tekočinske kolekcije pri akutnem pankreatitisu (APTK=akutna peripankreatična

Intersticijski pankreatitis	Nekrozantni pankreatitis
APTK	ANK
<4 tedni	<4 tedni
homogena vsebina	heterogena vsebina
ni vezivne ovojnice	ni vezivne ovojnice
okužba redka	okužba pogosta
↓	↓
PSEVDOCISTA	WON
>4 tedni	>4 tedni
homogena vsebina	heterogena vsebina
vezivna ovojnica	vezivna ovojnica
okužba redka	okužba pogosta

Legenda: APTK=akutna peripankreatična tekočinska kolekcija; ANK= akutna nekrotična kolekcija; WON=s steno zamejena nekroza



Slika 4: Kronični pankreatitis. Na rekonstruiranih MRCP slikah (a) in na T2 poudarjenih sekvencah (b) v koronarni ravnini je viden razširjen glavni pankreatični vod (debela puščica) in difuzno razširjeni stranski pankreatični vodi (puščica); c) Vzrok kroničnega pankreatitisa je kratka stenoza glavnega pankreatičnega voda v začetnem delu tik pred papilo Vateri (puščica)

jeni nekrotični kolekciji (angl. walled of necrosis ali WON) (Slika 3b, c, d).

Okužba tekočinske kolekcije je eden najresnejših zapletov pri akutnem pankreatitisu, praviloma se pojavi v pozni fazi. Kadar okužene tekočinske kolekcij vsebujejo zračne mehurčke, lahko postavimo diagnozo s slikovno preiskovalnimi metodami. V preostalih primerih, ko obstaja visok klinični sum na okužbo, pa se postavi diagnoza z mikrobiološko analizo tekočine, odvzete z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (3).

Kronični pankreatitis

Kronični pankreatitis je vnetna motnja trebušne slinavke s progresivnim potekom, kjer pride do nadomeščanja sekretornega parenhima s fibroznim tkivom. Kontinuirano vnetje trebušne slinavke in posledična tkivna fibroza naj bi povzročila ireverzibilno poškodbo parenhima in pankreatičnih vodov ter s tem izgubo eksokrine in/ali endokrine funkcije. Za klinično sliko je značilna abdominalna bolečina, malabsorbcija in diabetes mellitus. Klinično je postavitev diagnoze kroničnega pankreatitisa težavna zaradi nepraktičnosti biopsiranja tkiva trebušne slinavke za histopatološko analizo, še posebej pri zgodnjem kroničnem pankreatitisu. Priporočena slikovno preiskovalna metoda je CT, ki nam dobro prikaže morfološke spremembe v poteku trebušne slinavke, kot so atrofija, kalcinacije in spremembe pankreatičnih vodov. Trebušna sli-

navka je lahko fokalno ali difuzno atrofična. Glavni pankreatični vod pri normalni trebušni slinavki ima gladko obrobo linijo, premer pa meri približno 3 mm v glavi in se postopoma koničasto zaostri proti repu. Spremembe, ki se lahko pojavijo pri kroničnem pankreatitisu, so nepravilnosti v poteku glavnega voda, nezaostrena oblika v repu, strikture glavnega voda in razširjeni stranski vodi in/ali glavni vod (Slika 4). Izmenjujoče strikture in dilatacije pankreatičnih vodov imajo izgled "kroglic na vrvi" (ang. *beads on a string*) (1). Kalcinacije v vodu so pogoste pri kroničnem pankreatitisu in povzročajo obstrukcije in posledične zastoje in ponavljajoče pankreatitise. Številne kalcinacije se nahajajo bodisi v parenhimu bodisi v duktusih trebušne slinavke. CT v primerjavi z MRI boljše prikaže kalcinacije, a lahko le-te pri MRCP vidimo kot polnitvene defekte. Velik klinični izziv je zgodnja diagnostika kroničnega pankreatitisa. Ena izmed zgodnjih najdb je abnormalna dilatacija stranskih vodov. Aplikacija sekretina med MRCP poudari morfološke lastnosti vodov in poveča senzitivnost za diagnozo kroničnega pankreatitisa v primerjavi z MRCP brez sekretina.

Redke oblike pankreatitisa

S slikovnimi preiskavami lahko postavimo diagnozo redkih oblik pankreatitisa ali ugotovimo vzrok ponavljanja te bolezni. Ponavljajoči pankreatitis so pogostejši v nekaterih razvojnih anomalijah pankreasa. Za pankreas divisum je značilno, da sta

дорzalni in ventralni vod v trebušni slinavki ločena in se neodvisno drug od drugega izlivata v papillo minor oz. major. Za prikaz variant je najbolj primerna metoda MRCP.

Redka oblika je pankreatitis v brazdi med glavo trebušne slinavke in dvanajstnikom (t.i. groove pancreatitis). Predstavlja žariščno vnetje s cističnimi spremembami in fibrozo v glavi pankreasa. Zaradi fokalne narave lahko spominja na tumor pankreasa, od katerega ga je s slikovnimi metodami večinoma težko ločiti.

Avtoimuni pankreatitis lahko s klinično sliko in izgledom na radioloških preiskavah prav tako posnema karcinom pankreasa. V diagnozi tega obolenja se upoštevajo laboratorijski, histološki in radiološki kriteriji. Kaže se kot difuzno povečan pankreas z izgubo zunanjih obrisov (1, 5).

NEOPLAZME TREBUŠNE SLINAVKE

Morfološko gledano lahko razdelimo neoplazme trebušne slinavke na solidne in cistične neoplazme. V skupini solidnih tumorjev, ki so v veliki večini maligni, opisujemo duktalni adenokarcinom trebušne slinavke in nevroendokrine tumorje. Natančneje bo opisan le duktalni karcinom trebušne slinavke. Cistične neoplazme so skupina redkejših novotvorb, ki vključujejo benigna in maligna stanja (5).

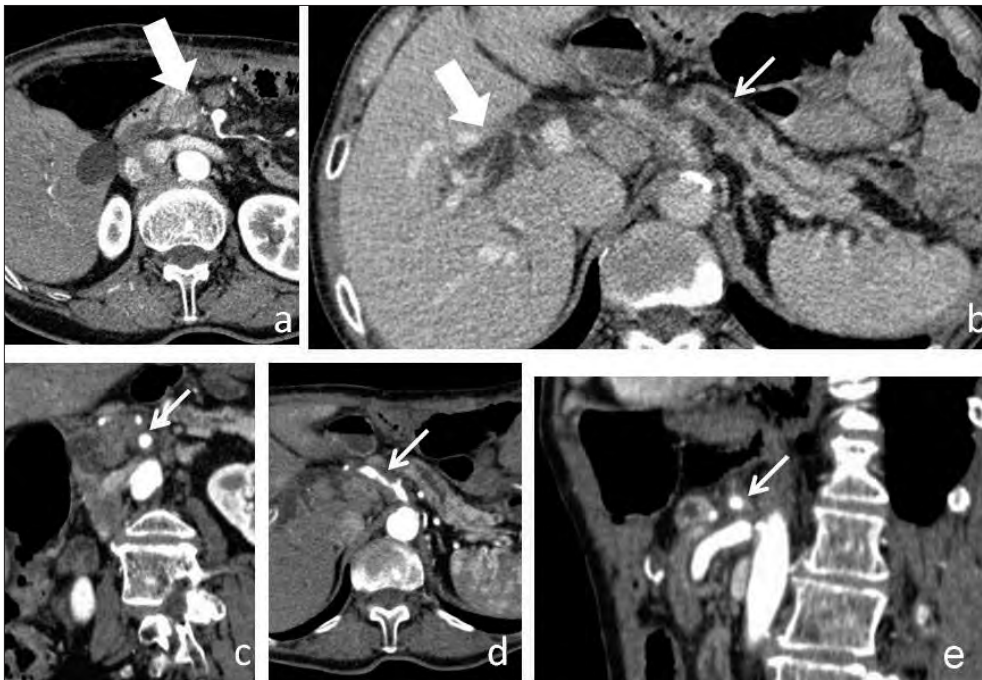
Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke predstavlja 85–90 % malignih tumorjev trebušne slinavke, ki se največ pojavlja pri moških med 60. in 80. letom starosti. 75 % rakov vznikne v glavi trebušne slinavke. Tumor postane simptomatski pozno v svojem kliničnem poteku, kar še posebej velja, kadar se nahaja v telesu ali repu trebušne slinavke. Gre za izredno agresivni tumor s petletnim preživetjem pod 5 %. Kompletna resekcija je namreč edina kurativna metoda v zdravljenju karcinoma trebušne slinavke, a ob odkritju bolezni je operabilnih le 15–20 % bolnikov (6).

S slikovnimi preiskavami postavimo diagnozo raka trebušne slinavke in ocenimo razširjenost bolezni. Prepoznati moramo bolnike, ki še nimajo razširjene oblike in so kandidati za operativno odstranitev (6). UZ je preiskava, ki jo ob sumu karcinoma trebušne slinavke zaradi pristopnosti najpogosteje prvo izberemo. Z njo lahko ocenimo stanje žolčevodov, prisotnost ascitesa in jetrnih zasevkov ter pogosto tudi primarni tumor v trebušni slinavki. CT s KS je najpogosteje uporabljena preiskava za natančno zamejitev tumorja. MRI je preiskava s podobno občutljivostjo in specifičnostjo kot CT, vendar se manj uporablja zaradi cene in dostopnosti (1, 7). V oceni karcinoma sta pomembni pankreatična in portalno-venska faza. Pankreatična faza se časovno nahaja med arterijsko in portalno-vensko fazo, takrat pa privzema parenhim trebušne slinavke največ kontrasta. To fazo uporabljamo za odkrivanje in oceno lokalne razširjenosti tumorja. V portalno-venski fazi ugotovljamo prisotnost ali odsotnost metastaz v jetrih.

Adenokarcinom je hipovaskularni tumor, zato se na CT v pankreatični fazi vidi kot hipodenzna masa. Takšen izgled je značilen za 80–90 % adenokarcinomov, v preostalih primerih se kaže kot izodenzna masa in ga je težje zaznati. Takrat si lahko pomagamo s sekundarnimi znaki mase v trebušni slinavki, kot so prekinitev in dilatacije pankreatičnega voda, spremembe obrisa trebušne slinavke in atrofija trebušna slinavke (7). Izodenzne tumorje lahko od normalnega parenhima ločimo z MRI preiskavo. Na T1 sekvencah se karcinom vidi kot območje z nizkim signalom, na T2 sekvencah pa se ne omeji dobro od preostalih struktur, lahko pa posredno sklepamo o njegovi prisotnosti na podlagi dobro vidnih razširjenih pankreatičnih vodov. Pri detekciji si močno pomagamo z difuzijskim slikanjem, kjer imajo ti tumorji restrikcijo difuzije. S CT in MRI lahko z visoko občutljivostjo odkrijemo tumorje, ki so večji od 2cm, občutljivost za odkrivanje manjših tumorjev je nižja (5).

Diagnozi sledi ocena razširjenosti bolezni, ki jo ocenimo na podlagi TNM sistema. V oceni lokalne napredovalosti (T) se ocenjuje morfološke lastnosti



Slika 5: Neresektabilen adenokarcinom glave trebušne slinavke. a) V glavi trebušne slinavke je na CT trebuha na aksialnih rezih v pankreatični fazi preiskave viden 2 cm velik hipodenzen tumor (debela puščica); b) Razširjen pankreatični vod (puščica) in centralni intrahepatalni žolčni vodi desno (debela puščica) zaradi obstrukcije tumorja; c) Tumor vrašča v zgornjo mezenterično arterijo – na rekonstruiranih rezih je vidno, da tumor obdaja več kot polovico oboda žile; d) Tumor vrašča tudi v skupno hepatalno arterijo, ki je na aksialnih rezih zožena (puščica) in e) vrašča v celiakalni trunkus – na sagitalnih rekonstrukcijah je vidno, da tumor v več kot polovici oboda obdaja žilo (puščica)

tumorja ter njegovo preraščanje sosednjih organov in večjih žil ob pankreasu. V odsotnosti metastatske bolezni po NCCN smernicah (*National Comprehensive Cancer Network*) glede na lokacijo tumorja v trebušni slinavki in oceno vraščanja v žilje karcinome trebušne slinavke delimo na resektabilne, mejno resektabilne in neresektabilne. Neresektabilni so tumorji, ki vraščajo v aorto in/ali okludirajo portalno veno oz. vraščajo v zgornjo mezenterično veno, tako da rekonstrukcija ni možna in/ali (glede na lokacijo tumorja) vraščajo v določeno peripankreatično žilje (7).

Pri morfoloških lastnostih tumorja opisujemo lokacijo, velikost in izgled v pankreatični fazi, podati moramo tudi morebitno razširitev pankreatičnega in/ali žolčnih vodov (Slika 5a, b).

CT kriteriji vraščanja v žilje so bili določeni tako, da so visoko specifični in malo senzitivni, s čimer kurativno

resekcijo omogočimo čim večjemu številu bolnikov. Vraščanje v peripankreatično žilje (trunkus celiakus, zgornja mezenterična arterija, skupna hepatična arterija, aorta, portalna vena in zgornja mezenterična vena) ocenjujemo na transverzalnih rezih, pomagamo si tudi z multiplanarnimi rekonstrukcijami. Verjetnost vraščanja v žilo je velika, če je tumor v več kot polovici oboda v stiku z žilo, če so konture žil neravne oz. je prisotna t.i. deformacija v obliki solze in/ali je žila zožena (Slika 5c, d, e) (6).

Pomembno je opisati direktno vraščanje v okolne strukture, kot je želodec, tanko črevo ali kolon oz. mezokolon, ledvici, nadledvični žlezi ali vranica, saj je s kirurškim posegom možno odstraniti tumor in prizadeti organ (4).

Vloga slikovnih preiskav v oceni prizadetosti bezgavk (N) je pomembna, saj prisotnost oddaljenih bezgavk (npr. retroperitonealnih) pomeni metastatsko bolezen in s tem vpliva na resektabilnost. Patološke bezgavke na CT-ju so večje od 1 cm po krajši osi, okrogle oblike, heterogenega signala in/ali imajo centralno prisotno nekrozo (6).

V oceni metastatske bolezni (M) gledamo predvsem jetrne zasevke in zasevke po peritoneju. Jetrni zasevki se kažejo kot dobro omejene mase z nizkimi atenuacijskimi vrednostmi v portalno-venski fazi. V primeru večjih lezij je diagnoza enostavna, težje pa je zaznati prisotnost zasevkov, manjših od 1 cm.

Zasevke po peritoneju (peritonealne depozite) lahko vidimo neposredno kot mesta lokalne zadebelitve, posredno pa lahko o njih sklepamo ob prisotnosti ascitesa. Zaradi majhne velikosti je prepoznavanje peritonealnih depozitov pogosto težavno (7).

Cistične spremembe trebušne slinavke

Z vedno bolj množično uporabo radioloških preiskav v medicini so postale cistične spremembe trebušne slinavke pogosta slučajna najdba, po nekaterih podatkih naj bi bila prevalenca naključno najdenih cist pri MRI slikanju 13.5 %. Cistične spremembe nam odpirajo širok spekter diferencialnih diagnoz različne etiologije; od nenevarnih stanj, ki ne zahtevajo našega nadaljnjega ukrepanja do bolezni, kjer je potrebno kirurško zdravljenje. Vloga slikovno preiskovalnih metod je tako v odkrivanju in pravilni opredelitvi cističnih lezij z oceno radioloških znakov malignos. Za opredelitev cist je priporočena preiskava MRCP, ker nam boljše prikaže notranjo strukturo cist in prisotnost komunikacije z glavnim vodom. S CT lahko sicer lažje odkrijemo kalcinacije, vendar ne moremo zanesljivo opredeliti komunikacije z glavnim pankreatičnim vodom. (11). Pogosta stanja lahko etiološko razdelimo na skupino cist vnetne etiologije (pseudociste) in skupino neoplastičnega izvora (cistične neoplazme pankreasa), ki so lahko beni-

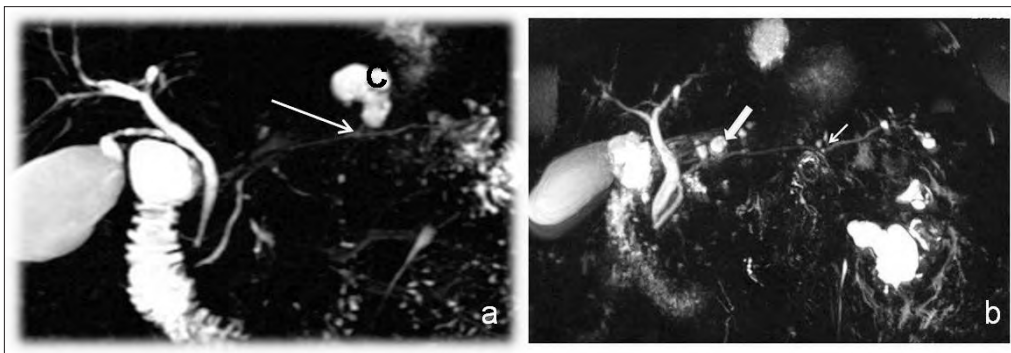
gne ali maligne (9, 10). Najbolj pogosta cistična neoplazma je intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN) s 36 %, sledijo mucinozne cistične neoplazme z 20 %, serozni cistadenomi z 12 %, pseudociste se pojavljajo v 14 % (11).

Kirurška odstranitev se priporoča za simptomatske ciste in tiste cistične neoplazme, ki jih smatramo kot pre-maligna ali maligna stanja. Asimptomatske ciste vnetne etiologije ali benigne neoplazme lahko spremljamo. Za pozorno spremljanje se tudi odločimo v primeru cist nizke stopnje malignosti pri bolnikih, ki so slabi kandidati za operacijo (11).

Pseudociste nastanejo zaradi odprte povezave pankreatičnih vodov z okolico, kar je najpogosteje posledica kroničnega, redkeje akutnega pankreatitisa in so bile podrobneje opisovane v poglavju o akutnem pankreatitisu (11).

Mucin producirajoče neoplazme (MCN) trebušne slinavke razdelimo na mucinozni cistadenom (MCA), mucinozni cistadenokarcinom (MCAK) in intraduktalno papilarno mucinozno neoplazmo. MCA se skoraj izključno pojavljajo pri ženskah, vrh pojavljanja je med 40. in 60. letom. Praviloma se nahajajo v telesu ali repu trebušne slinavke in ne komunicirajo z glavnim vodom. Najpogosteje se kaže kot makrokularna cista, kjer so lahko prisotne periferne kalcinacije. Najprimernejši ukrep je kirurška odstranitev, ker je MCA malignen v tretjini primerov (11).

Intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme ali IPMN so mucinozne cistične neoplazme, ki se nahajajo bodisi v glavnem, bodisi v stranskih pankreatičnih vodih. Značilna



Slika 6: IPMN stranskih vodov. a) Na rekonstruiranih MRCP slikah v koronarni ravnini je v trupu trebušne slinavke vidna 28 mm velika lobulirana cistična sprememba (C), ki ima povezavo z glavnim pankreatičnim vodom (puščica). Cistična sprememba je bila kirurško odstranjena, histološki izvid je pokazal IPMN stranskih vodov, brez karcinomske rasti; b) V vratu, trupu in repu pankreasa so številne enostavne cistične lezije, ki imajo povezavo s pankreatičnim vodom (puščica). Največja cistična sprememba v vratu pankreasa meri 16 mm (debela puščica)

je proliferacija mucinoznih celic, ki tvorijo papilarne izrastke v pankreatični sistem vodov, ki je običajno razširjen in vsebuje skupke mukusa. Pogostejše so pri moških, vrh pojavljanja je med 50. in 70. letom. Največkrat vzniknejo v glavi trebušne slinavke in so v 20–30 % multifokalne. Glede na mesto vznika ločimo 3 vrste: IPMN glavnega voda, IPMN stranskih vodov in IPMN mešanega tipa, ki zaobjema glavni duktus in stranske vode. IPMN glavnih vodov prepoznamo, kadar je glavni vod širši od 5 mm in smo izključili druge vzroke razširitve. Izgled IPMN stranskih vodov je tipično opisan kot 'grozd na peclju'; sestavlja ga več manjših cist, ki so v povezavi z glavnim duktusom (Slika 6). IPMN so premaligne oz. maligne spremembe. IPMN glavnega voda in mešani tip sta maligna v 60 %, IPMN stranskih vodov pa v 25 % (13). Pri starejših bolnikih, ki so slabši kandidati za operacijo, se lahko odločimo za spremljanje IPMN stranskih vodov, ki ne kaže radioloških znakov malignosti (11).

Radiološki znaki premalignih MCA in IPMN so velikost nad 3 cm, zadebeljena stena in/ali solidni nodularni vključki v cisti, ki se bravajo po KS, limfadenopatija, razširitev glavnega pankreatičnega voda med 5 in 9 mm ter nenadne zožitve pankreatičnega voda s pridruženo atrofijo pankreatičnega parenhima. Visoko rizični znaki, ki kažejo v smer malignosti IPMN, so razširitev glavnega voda nad 10 mm, prisotnost solidne komponente in pridružena obstruktivna zlatenica (13).

Serozne cistične neoplazme oziroma SCN so tudi pogostejše pri ženskah (75 %), največ med 50. in 70 letom. Nahajajo se lahko v celotnem poteku trebušne slinavke in ne komunicirajo z glavnim vodom. Klasično je ta sprememba mikrocistična, kar pomeni, da je sestavljena iz ogromnega števila zelo majhnih cist. V središču se lahko nahaja kalcinirana brazgotina. SCN so benigne spremembe, ki se lahko le spremljajo, maligna transformacija je izjemno redka(11). Patognomoničen izgled SCN je na primer prisoten le v 30 %, MCA so lahko tudi unilokularnega izgleda, vedno tudi ne uspemo prikazati prisotne povezave ciste z glavnim vodom. V primeru nejasne diagnoze lahko izvedemo endo-

skopski ultrazvok z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (ABTI), ki nam pomaga dodatno opredeliti lezijo z analizo aspirirane tekočine(11).

Mucinozne in serozne cistične neoplazme predstavljajo več kot 90 % cističnih lezij trebušnih slinavk (12). Redkejši vzroki cist so solidni psevdopapilarni tumor trebušne slinavke, ciste v okviru policistične bolezni ledvic ali cistična degeneracija solidnih tumorjev. Neuroendokrine neoplazme pogosteje cistično degenerirajo kot adenokarcinom.

ZAKLJUČEK

Z razvojem slikovno preiskovalnih metod in uvedbe različnih priporočil se je močno izboljšala diagnostika bolezni trebušne slinavke. Izboljšanje diagnostike je obenem povečalo učinek kirurških in nekirurških metod zdravljenja. CT je metoda izbora v diagnostiki akutnega pankreatitisa, ki nam poda diagnozo in eventuelno alternativno diagnozo, oceni morfološki tip, resnost in zaplete bolezni. CT trebuha je tudi metoda izbora za zamejitev duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke, pri čemer je najpomembnejša opredelitev morebitne resektabilnosti bolezni. V diagnostiki cističnih lezij trebušne slinavke ima največjo vlogo MR s MRCP, saj nam pomaga pri prikazu morebitne povezave lezije s pankreatičnim vodom in eventuelni maligni potencial lezije.

Literatura

1. Quencer K, Kambadakone A, Sahani D, Guimaraes ASR. Imaging of the pancreas: Part 1. *Appl Radiol*. 2013;42(9):14–20.
2. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M, Andoljšek D, et al. *Interna medicina*. 1st ed. Ljubljana: Littera picta; 2011. 615–631 p.
3. Banks P a., Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2012;102–11.
4. Antonič J, Smrkolj V, Pivec G, Turčič J, Boh M, Zavrnik Č, et al. *Kirurgija*. 1st ed. Celje: Grafika Gracer; 2014. 977–1000 p.
5. Quencer K, Kambadakone A, Sahani D. Imaging of the pancreas: Part 2. 2013;(September).
6. Al-hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Radiology Reporting Template : Gastroenterology [Internet]. 2014;146(1):291–304.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.004>
7. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman S, Ben-Josef E, Benson AB 3rd, Berlin JD, Cameron JL, Casper ES et al. Pancreatic adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 8(9):972–1017.
8. Lu DSK, Reber H a, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic Cancer: Criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical ct. *October*. 1997;(June):1439–43.
9. Sahani D V., Kambadakone A, MacAri M, Takahashi N, Chari S, Fernandez-Del Castillo C. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *Am J Roentgenol*. 2013;200(2):343–54.
10. Ng DZW, Goh KB, Tham EHW, Young SM, Ooi LLPJ. Cystic neoplasms of the pancreas: Current diagnostic modalities and management. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(3):251–9.
11. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(4):375–88.
12. Sahani D V, Kadavigere R, Saokar A, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Hahn PF. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics*. 2005;25(6):1471–84.
13. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12(3):183–97.

Slabost in bruhanje pri napredovalem raku

Nausea and vomiting in advanced cancer

Sanjo Finderle*, Gašper Boltežar
UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo
Gastroenterolog 2017; suplement 1: 88–95

Ključne besede: slabost, bruhanje, rak trebušne slinavke, paliativna oskrba

Key words: nausea, vomiting, pancreatic cancer, palliative care

POVZETEK

Slabost in bruhanje sta pogosta simptoma, ki se pojavljata v paliativni oskrbi napredovalega raka. Lahko sta povezana z boleznijo ali pa z zdravljenjem le te. Pri napredovalem raku se lahko pojavijo različni zapleti kot so gastropareza, obstrukcija prebavil, metabolne motnje, obstipacija in insuficienca nadledvičnice. Težje je obvladovati slabost, ki ni povezana z obstrukcijo. Onkološka združenja so izdala smernice za preprečevanje slabosti povezane s kemoterapijo, manj pa je raziskav o preprečevanju slabosti in bruhanja v paliativni oskrbi.

ABSTRACT

Nausea and vomiting are very common symptoms in the palliative care of advanced cancer. The symptoms could be cancer related or treatment related. In the palliative setting there are many complications such as gastroparesis, gastrointestinal obstruction, metabolic disturbances and adrenal insufficiency. There is little research on management of these symptoms except the literature on chemotherapy induced nausea where guidelines exist.

*Sanjo Finderle, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sanjo.finderle@kclj.si

UVOD

Slabost je pogost simptom, ki se pojavlja pri napredovalem raku in vpliva na kvaliteto življenja (1). Za slabostjo trpi 20–30 % bolnikov z rakom, v zadnjem tednu življenja pa kar 70 % (2). Slabost je neprijeten občutek siljenja na bruhanje, ki se lahko pojavlja z ali brez sočasnega bruhanja. Pri bruhanju pride do ekspanzije želodčne vsebine skozi usta navzven zaradi kontrakcije trebušnih mišic in diafragme. Pri bljuvanju pa ne pride do ekspanzije želodčne vsebine.

Smernice za preprečevanje slabosti in bruhanja povezanega s kemoterapijo in radioterapijo presegajo obseg tega prispevka.

ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Pri paliativni oskrbi bolnikov z napredovalim rakom je pomembno, da prepoznamo vzrok za nastanek slabosti in bruhanja, saj lahko tako izberemo najoptimalnejše zdravljenje. Uspeh zdravljenja je sicer omejen, saj gre ponavadi za multifaktorsko etiologijo. Kljub temu, da prospektivne raziskave niso potrdile superiornosti tega pristopa pred empiričnim izborom antiemetične terapije, se ga pogosto poslužujemo. Če želimo zdraviti na podlagi etiologije, pa moramo poznati patofiziološke mehanizme in živčne prenašalce, ki sodelujejo pri nastanku slabosti in bruhanja.

Kemoreceptorska sprožilna cona se nahaja na dnu četrtega ventrikla, izven krvnomožganske bariere, kar jo naredi dovzetno za metabolne in kemične sprožilce. V njej se nahaja več vrst receptorjev za acetilholin, dopamin, serotonin, kanabinoide in opioide. Center za bruhanje se nahaja znotraj krvnomožganske pregrade v podaljšani hrbtenjači. Vsebuje receptorje za acetilholin, dopamin, -aminobutirno kislino (GABA) in serotonin (3). Tu se srečajo tudi aferentna živčna vlakna iz kemoreceptorske sprožilne cone, glosofaringealnega in vagalnega živca ter iz splahnhičnih živcev. Znotraj gastrointestinalnega trakta se nahajajo dopaminski receptorji, ki vplivajo na motiliteto. Zra-

ven teh se nahajajo tudi mehanoreceptorji, ki so občutljivi na razteg in preko vagalnega živca signalizirajo o raztegu organa (1).

Zdravila

Enainpetdeset odstotkov reverzibilnih vzrokov za slabost in bruhanje je povezano z zdravili. Od tega jih je 83 % posledica uporabe opioidnih analgetikov. Razlogi so multifaktorski in so posledica gastropareze, stimulacije kemoreceptorske sprožilne cone in senzitivacije labirinta (4). Pri lažšanju simptomov se ponavadi poslužujemo rotacije opioidov oz. zmanjšanja odmerkov. Slabost lahko povzročajo tudi številna druga zdravila, ki jih, če je le to mogoče, ukinemo. Zdravila sprožijo slabost in bruhanje preko delovanja na serotoninске (5-HT₃) in dopaminske receptorje v kemoreceptorski sprožilni coni.

Centralni vzroki

Povišan intrakranialni tlak

Slabost in bruhanje se pojavljata pri do 40 % bolnikov s primarnimi ali sekundarnimi možganskimi tumorji (5). Ponavadi je slabosti manj pri počasi rastočih tumorjih. Tumorji možganskega debla lahko povzročajo slabost tudi preko direktne stimulacije centra za bruhanje.

Vestibularne motnje

Tumorji v področju vestibularnega aparata lahko povzročijo slabost in vrtoglavico (6). Vestibularni sistem vpliva na center za bruhanje preko holinergičnih muskarinskih receptorjev (7).

Čustva

Pri bolnikih se lahko pred kemoterapijo pojavlja anticipatorna slabost, pred preiskavami pa slabost zaradi anksioznosti (8). Anksioznost lahko povzroči slabost, kot jo lahko povzročita tudi depresija in bolečina (9). Čustva lahko povzročijo slabost preko GABA receptorjev.

Gastrointestinalni vzroki

Motiliteta

Do okrnjene želodčne motilitete lahko pride zaradi uporabe zdravil (opioidi, zaviralci protonske črpalke, triciklični antidepresivi) in disfunkcije avtonomnega živčevja. Peristaltika je lahko oslajljena zaradi direktne infiltracije črevesne stene s tumorskimi celicami. Organomegalija lahko povzroči slabost preko raztega visceralne kapsule (npr. hepatomegalija), ki stimulira vagalni živec in povzroči upočasnenje praznjenja želodca (6).

Zaprte

Zaprte lahko pripelje do občutka polnosti in slabosti (10). Ponavadi ta simptom rešimo brez večjih težav, zato je potrebno vedno izključiti to diagnozo.

Obstrukcija

Do maligne črevesne obstrukcije pride pri 3–15 % rakavih bolnikov (11). Pogostejša je pri raku jajčnikov (20–50 %) in črevesnem raku (10–29 %). Obstrukcija je lahko funkcionalna ali mehanična zaradi direktnega vraščanja tumorja oz. peritonealnih zasevkov. Lahko je delna ali popolna. Delna obstrukcija se kaže s bolečino v obliki kolik in prisotno peristaltiko. Pri popolni obstrukciji je peristaltika ponavadi odsotna.

Metabolne motnje

Pri napredovalem raku lahko pride do multiorganske odpovedi, kar pripelje do različnih metabolnih motenj. Uremija lahko povzroči perzistentno slabost in anoreksijo (12). Hiperkalcemija ponavadi povzroča slabost in zaprte preko kemoreceptorske sprožilne cone. Slabost lahko povzročijo tudi hiponatriemija, hipertiroidizem, acidemija in insuficienca nadledvičnice (6).

ZDRAVLJENJE

Nefarmakološki ukrepi

Številni okoljski in psihološki dejavniki vplivajo na slabost pri napredovalem raku. Včasih so učinkoviti preventivni ukrepi kot je izogibanje prizorom, zvoku in vonju, ki sprožijo slabost. Velikokrat se priporoča izogibanje mastni, začinjeni in zelo slani hrani, čeprav ni objavljenih raziskav, ki bi potrjevale učinkovitost teh ukrepov pri preprečevanju slabosti (13).

Obstaja nekaj dokazov za uporabo komplementarne oz. integrativne medicine (akupunktura, ingver, mišična relaksacija, glasbena terapija) pri preprečevanju slabosti in bruhanja. Večina teh raziskav je bila narejena na bolnikih s slabostjo in bruhanjem, ki sta bila povezana s kemoterapijo (14), nekaj pa je tudi raziskav, ki so jih naredil pri bolnikih z napredovalim rakom (15). Nekatere raziskave kažejo na učinkovitost ingverja ter olja mete (16, 17). Akupunktura je bila učinkovita v več raziskavah (18).

Posegi

Večina bolnikov z napredovalim rakom je inoperabilnih, njihovo preživetje je kratko. Obravnava obstrukcije zahteva izrazito specifičen in individualen pristop. Pri razrešitvi obstrukcije zgornjih, kot tudi spodnjih prebavil, se lahko poslužujemo endoskopske ali kirurške razrešitve obstrukcije (19, 20). Pri odločitvi tehtamo med koristmi in tveganji izbranega pristopa, upoštevamo pričakovano življenjsko dobo, bolnikove želje in cilje. Lahko se odločimo tudi za lajšanje težav z zdravili, naredimo dekompresijo z nazogastrično sondo ali vstavitvijo ventilne perkutane endoskopske gastrostome. Učinkovitost te metode je pokazala raziskava pri bolnicah z maligno obstrukcijo zaradi raka jajčnikov. Do olajšanja bruhanja je prišlo pri do 84 % bolnic (21).

Zdravila

Serotoninski antagonisti

5-HT₃ je eden izmed podtipov serotoninskih receptorjev, ki se nahajajo v vagalnem živcu, možganih in enterokromafinih celicah črevesja. Serotonin nastaja v tankem črevesu kot odgovor na kemoterapevtsko zdravljenje, zato so ta zdravila zelo učinkovita pri kemoterapiji (22). Uporabimo jih lahko tudi pri drugih razlogih za slabost. Bolniki jih ponavadi dobro prenašajo, kot stranski učinek se lahko pojavi podaljšanje QT dobe in pa zaprtje. Zaprtje samo lahko pripelje do slabosti.

Dopaminski antagonisti

Fenotiazini kot so klorpromazin, prokloperazin in tietilperazin so učinkoviti antiemetiki pri slabosti, ki ni povezana z rakom. Uporabljamo pa jih tudi pri bolnikih z rakom. Delujejo na kemoreceptorско sprožilno cono, učinkoviti so tudi na periferiji. Pojavijo se lahko antiholinergični in ekstrapiramidni stranski učinki.

Haloperidol

Haloperidol spada med butriofenone in je nevroleptik. Deluje na dopaminske (D₂) receptorje v kemoreceptivni sprožilni coni (23). Zaradi proaritmogenega učinka (podaljšanje QT dobe) ga načeloma ne dajemo intravenozno, čeprav je to verjetno manj relevantno ob napredovali maligni bolezni. Raziskava na 42 bolnikih z rakom je pokazala 74 % učinkovitost ob peroralni oz. subkutani uporabi (23). Ponavadi začnemo z odmerkom 0,5 mg na 4–8 ur intravenozno ali subkutano (možna je tudi intramuskularna aplikacija). Lahko se ga uporablja tudi kot kontinuirna infuzija 5–20 mg v 24 urah (24). Pri višjih odmerkih lahko pride do ekstrapiramidnih stranskih učinkov.

Metoklopramid

Metoklopramid je kompetitivni antagonist dopaminergičnih (D₂) receptorjev in šibek kompetitivni antagonist 5-HT₃ receptorjev. Z delovanjem preko acetilholina ima tudi prokinetični učinek, ki ga lahko izničijo antiholinergična zdravila (3). Lahko ga uporabljamo pred obroki in pred spanjem (10 mg PO), intravenozno (10 mg q 4–6 ur po potrebi) ali kot kontinuirano infuzijo 40–120 mg/24 h (25). Ekstrapiramidni učinki (predvsem tardivna diskinezija) se pojavijo predvsem pri višjih odmerkih in dolgotrajnejši uporabi.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi so zdravilo izbora pri slabosti povezani s povišanim intrakranialnim pritiskom, saj zmanjšajo intracerebralni edem. Njihov centralni antiemetogeni učinek ni jasen. Uporabljajo se tudi v kombinaciji z drugimi antiemetiki. Raziskave kažejo tudi, da so lahko učinkoviti pri gastrointestinalni obstrukciji v kombinaciji z metoklopramidom (26, 27).

Antihistaminiki

H₁ receptorji se nahajajo v centru za bruhanje, ravnotežnih jedrih in v kemoreceptorski sprožilni coni. Antihistaminiki so učinkoviti pri kemičnih in vestibularnih vzrokih za slabost (3). Kot stranski učinek se pojavlja zaspanost, retenca urina in zmedenost.

Antiholinergiki

Antiholinergiki kot je skopolamin, so učinkoviti pri slabosti in bruhanju, ki je povezano z vestibularnimi motnjami. Raziskava je pokazala, da so učinkoviti tudi v kombinaciji z drugimi zdravili pri obstrukciji prebavil (28).

Atipični antipsihotiki

Olanzapin je atipični antipsihotik, ki se uporablja pri zdravljenju shizofrenije in manije. Učinkuje na številne živčne prenašalce kot so 5-HT₃, dopamin, histamin in kateholamini. Učinkovit je pri slabosti povezani s kemoterapijo (29), raziskave kažejo tudi, da je učinkovit kot antiemetik pri slabosti zaradi drugih vzrokov (30,31). Običajen odmerek je 5–10 mg dnevno PO.

Oktreotid

Oktreotid je somatostatinski analog, ki zmanjša želodčno sekrecijo preko inhibicije aktivnosti vazoaktivnega intestinalnega polipeptida. Raziskava je pokazala učinkovitost pri obstrukciji prebavil (27). Ponavadi pričnemo z odmerkom 100 mcg dvakrat dnevno SC. Titracija odmerka je hitra, saj nekateri bolniki potrebujejo visoke odmerke. Stranski učinki so redki, slabost pa je visoka cena zdravila. V kolikor so učinki ugodni, imamo na voljo dolgo delujočo obliko zdravila.

Kanabinoidi

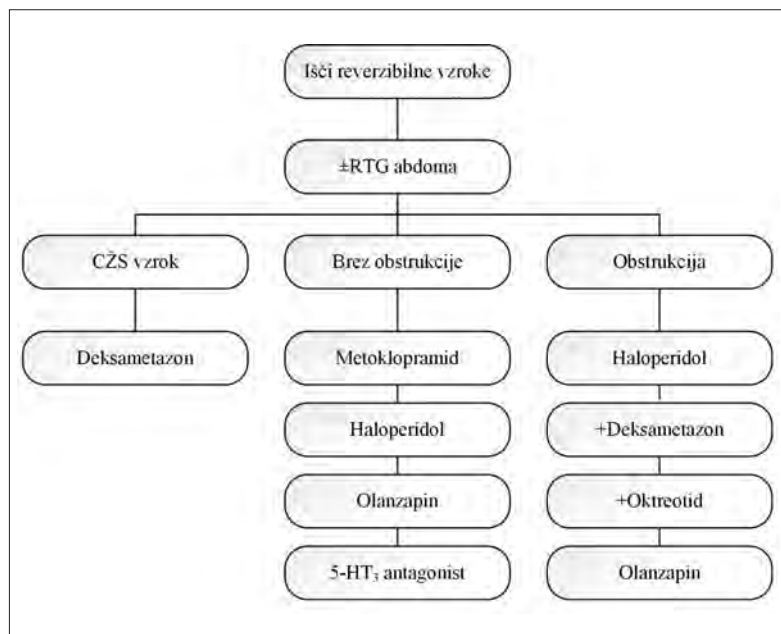
Konoplja vsebuje številne kanabinoide, obstajajo pa tudi sintetični kanabinoidi, ki se lahko predpišejo na recept. Uporabljajo se predvsem pri slabosti povezani s kemoterapijo, manj je znanega o njihovi učinkovitosti pri drugih oblikah slabosti (32).

OBRAVNAVA BOLNIKA S SLABOSTJO IN BRUHANJEM

Pri bolnikih je potrebno poiskati in odpraviti reverzibilne vzroke za slabost in bruhanje. Velikokrat bodo vzroki jasni iz anamneze in kliničnega pregleda. Ponavadi gre za multifaktorsko prepletanje vzrokov (zdravila, metabolne motnje, itd) (tabela 1). Dodatne laboratorijske preiskave opravimo glede na klinično sliko in prognozo bolnika. Pri bolnikih lahko naredimo tudi RTG slikanje trebuha, za dodatne slikovne preiskave (CT trebuha) se odločamo samo, če bodo najdbe vplivale na zdravljenje. Zavedati se moramo, da lahko pri napredovali boleznih preiskave bolj škodijo kot koristijo.

Tabela 1: Pogosti vzroki za slabost in bruhanje v paliativni oskrbi (34)

Toksični/metabolni	Bolezni notranjih organov	CŽS vzroki
Zdravila Citotoksična kemoterapija Opioidi, tramadol NSAR, acetilsalicilna kislina Digoksin Železo Antibiotiki Teofilin SSRI in bupropion Antikonvulzivi Druga zdravila	Obstrukcija Želodec Tanko črevo Bilarni/pankreatični sistem Hepatomegalija Hudo zaprtje Gastropareza Vnetje/draženje NSAR Kemoterapija (učinek na GI trakt) Obsevanje Gastritis Gastroenteritis Hepatitis Holecistitis Pankreatitis Tumorji GI trakta in toraksa Ascites	Povišan intrakranialni tlak Tumorji Krvavitev Obsevanje glave Abscesi Meningealna infiltracija Vestibularni Zdravila Labirintitis Anksioznost Anticipatorna slabost in bruhanje Bolečina
Odpoved organov Jetra, ledvica		
Metabolni Hiperkalcemija Hiponatriemija Ketoacidoza		
Zastrupitev, zloraba zdravil		



Slika 1: Protokol klinike v Clevelandu za bolnišnično obravnavo bolnikov s slabostjo in bruhanjem.

Zaprte rešujemo s pomočjo klizem in laksativov, občasno pri zaprtju zaradi opioidov uporabljamo metilnaltrekson. Zdravilo je potrebno uporabljati previdno, saj lahko pride do poslabšanja simptomatike in predrtja črevesja.

Zdravilo izbora so kortikosteroidi, ki zmanjšajo intracerebralni edem.

Metoklopramid je zdravilo izbora pri slabosti in bruhanju v paliativni oskrbi, v kolikor ne najdemo

Zgodnja sitost in bruhanje nekaj ur po obroku nam kaže na gastroparezo. Prvi izbor med antiemetiki je metoklopramid.

Pri slabosti in bruhanju zaradi opioidov opravimo rotacijo opioida. V kolikor to ni dovolj, uporabljamo metoklopramid ali tietilperazin. V refraktranih primerih lahko dodamo olanzapin ali risperidon. 5-HT₃ antagonisti lahko poslabšajo zaprtje.

Nenadno prenehanje z jemanjem kortikosteroidov ali meggestrola lahko pripelje do slabosti zaradi insuficience nadledvičnice. Bolnike zdravimo z hidrokortizonom.

Tabela 2: Izbor antiemetika pri napredovalem raku glede na klinično sliko (34)

Klinična slika	Živčni prenašalci	Antiemetik
Etiologija ni jasna	Dopamin, serotonin (5-HT ₃ in 5-HT ₄ receptorji), acetilholin (muskarinski receptorji)	1. izbor: Metoklopramid 10 mg na 4 ure PO/IV, nato prilagoditev odmerka. Možna je tudi infuzija 5 mg/h (120 mg dnevno). 2. izbor: dodatek 5-HT ₃ antagonista ali menjava za drug antagonist dopaminski receptorjev (tietilperazin 6,5 mg na 8 ur PO/IV/PR; haloperidol 0,5 do 2 mg na 6–8 ur PO/IM/IV/SC) ali olanzapin 2,5–5 mg na 12 ur PO
Gastropareza	Dopamin, 5-HT ₃ , 5-HT ₄ , acetilholin (muskarinski receptorji)	1. izbor: metoklopramid 5–10 mg štirikrat dnevno PO/IV/SC 2. izbor: domperidon, eritromicin
Obstrukcija črevesa	Dopamin, somatostatin, acetilholin (muskarinski receptorji)	1. izbor: haloperidol 0,5–2 mg na 6–8 ur PO/IM/IV/SC, odmerek titriraš do max. odmerka 20 mg dnevno; dodaj še deksametazon 4 mg na 12 ur IV/SC; in oktreotid 0,1 mg na 8 ur IV/SC do odmerka 0,3 mg na 8 ur 2. izbor: tietilperazin IV/SC/PR
Slabost zaradi intrakranialnega malignoma	Ni znano	1. izbor: Deksametazon 10 mg, nato 4 mg na 6 ur ali 8 mg na 12 ur PO/IV

vzroka za težave (33). V kombinaciji s kortikosteroidom ga uporabljamo pri delni obstrukciji prebavil. V primeru popolne obstrukcije uporabimo haloperidol, da se izognemo prokinetičnim učinkom metoklopramida. Ne smemo pozabiti na endoskopske interventne metode ter kirurške posege pri izbranih bolnikih. V primeru, da ne gre za obstrukcijo oz. ne ugotovimo vzroka za slabost, pričnemo z metoklopramidom in stopenjsko dodajamo druge antiemetike. Manj dokazov je za 5-HT₃ antagoniste.

Protokol iz klinike v Clevelandu (slika 1) je zasnovan na etiologijo slabosti in bruhanja pri bolnikih z rakom, ki ne prejemajo kemoterapije (25).

V tabeli 2 so prikazni antiemetiki, ki jih izberemo glede na klinično sliko.

Umirajoči bolniki

Pri umirajočih bolnikih se odločimo za empirično zdravljenje z zdravili (haloperidol, metoklopramid, tietilperazin) brez da iščemo vzrok za slabost in bruhanje (25). Ponavadi uporabimo haloperidol v odmerku 1 mg PO oz. 0,5 mg SC/IM/IV na 4–8 ur po potrebi. Pri starejših bolnikih od 65 let lahko odmerek zmanjšamo. Obvladovanje slabosti ponavadi zahteva nižje odmerke kot obvladovanje delirija. V kolikor ne uspemo obvladati slabosti, dodamo antiemetik iz druge skupine. Tietilperazin lahko apliciramo tudi rektalno v obliki svečke. Pri anksioznem bolniku pomagajo benzodiazepini. V pomoč so nam tudi kortikosteroidi, ki imajo nespecifičen vpliv na kemoreptorsko sprožilno cono. Občasno uporabljamo tudi 5-HT₃ antagoniste.

ZAKLJUČEK

Obravnava slabosti in bruhanja pri bolnikih z napredovalim rakom trebušne slinavke je kompleksna in včasih predstavlja izziv. Jasnih smernic za obravnavno ni, pomembno je izključiti reverzibilne razloge za slabost in bruhanje. Zdravila uporabimo glede na etiologijo, včasih jih je potrebno tudi kombinirati med seboj.

Literatura

1. Harris DG. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Br Med Bull.* 2010.;96:175–85.
2. Conill C, Verger E, Henriques I, Saiz N, Espier M, Lugo F, idr. Symptom prevalence in the last week of life. *J Pain Symptom Manage.* 1997.;14(6):328–31.
3. Davis MP, Walsh D. Treatment of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2000.;8(6):444–52.
4. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med.* 2011.;25(5):442–53.
5. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology.* 1993.;43(9):1678–83.
6. Abraham JL, Fowler B. Nausea, vomiting and early satiety. V: *Palliative medicine.* Elsevier; 2008. str. 921–30.
7. Takeda N, Morita M, Hasegawa S, Horii A, Kubo T, Matsunaga T. Neuropharmacology of motion sickness and emesis. A review. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1993.;501:10–5.
8. Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2011.;19(10):1533–8.
9. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2001.;120(1):261–3.
10. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, idr. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med.* 2008.;22(7):796–807.
11. Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. *Cancer Manag Res.* 2012.;4:159–69.
12. Friend DG, Cummins JF. Use of chlorpromazine in the treatment of nausea and vomiting of uremia. *N Engl J Med.* 1954.;250(23):997–9.
13. Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, Ward A, Yates P, Ryan S, idr. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients. *Drugs.* 2008.;68(18):2575–90.
14. Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *CA Cancer J Clin.* 2001.;51(4):232–48; quiz 249–52.
15. Pan CX, Morrison RS, Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig RM. Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life. A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2000.;20(5):374–87.
16. Lee J, Oh H. Ginger as an antiemetic modality for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum.* 2013.;40(2):163–70.
17. Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh M. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha × piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecancermedalscience.* 2013.;7:290.

18. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, Patel S, Lee R, Yang P, idr. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol*. 2013.;31(7):952–60.
19. Caglar E, Dobrucali A. Self-expandable metallic stent placement in the palliative treatment of malignant obstruction of gastric outlet and duodenum. *Clin Endosc*. 2013.;46(1):59–64.
20. Jung MK, Park SY, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, idr. Factors associated with the long-term outcome of a self-expandable colon stent used for palliation of malignant colorectal obstruction. *Surg Endosc*. 2010.;24(3):525–30.
21. Campagnutta E, Cannizzaro R, Gallo A, Zarrelli A, Valentini M, De Cicco M, idr. Palliative treatment of upper intestinal obstruction by gynecological malignancy: the usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gynecol Oncol*. 1996.;62(1):103–5.
22. Schwartzberg LS, Grunberg SM, Kris MG. Recent advances and updated guidelines in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011.;9(11 Suppl 27):1–14; quiz 15–6.
23. Hardy JR, O'Shea A, White C, Gilshenan K, Welch L, Douglas C. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010.;40(1):111–6.
24. Prommer E. Role of haloperidol in palliative medicine: an update. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012.;29(4):295–301.
25. Gupta M, Davis M, LeGrand S, Walsh D, Lagman R. Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. *J Support Oncol*. 2013.;11(1):8–13.
26. Laval G, Girardier J, Lassaunière JM, Leduc B, Haond C, Schaerer R. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: do they remove the obstruction? *Palliat Med*. 2000.;14(1):3–10.
27. Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer*. 2000.;8(3):188–91.
28. Davis MP, Hallerberg G, Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J Pain Symptom Manage*. 2010.;39(4):756–67.
29. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*. 2011.;9(5):188–95.
30. Licup N. Olanzapine for nausea and vomiting. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010.;27(6):432–4.
31. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, Theobald D, Donaghy K, Holtsclaw E, idr. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002.;23(6):526–32.
32. Todaro B. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012.;10(4):487–92.
33. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, idr. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016.;27(suppl 5):v119–33.
34. Palliative care: Assessment and management of nausea and vomiting [Internet]. [citirano 5. marec 2017.]. Dostopno: https://www.uptodate.com/contents/palliative-care-assessment-and-management-of-nausea-and-vomiting?source=search_result&search=palliative%20care%20nausea&selectedTitle=1~150

Obvladovanje bolečine pri boleznih trebušne slinavke

Pancreatic pain relief

Neli Vintar*

UKC Ljubljana, KO za anesteziologijo in perioperativno intenzivno medicino

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 96–101

Ključne besede: trebušna slinavka, bolezen, bolečina, visceralna, nevropatska

Key words: pancreatitis, pancreatic cancer, pain, chronic, acute, visceral, neuropathic

IZVLEČEK

Obvladovanje bolečine pri boleznih trebušne slinavke predstavlja velik izziv za algologe, za gastroenterologe in kirurge. Bolečina uničujoče vpliva na kakovost življenja bolnika.

V sestavku smo predstavili mehanizme nastanka visceralne in nevropatske bolečine.

Pregledali smo različne strategije obvladovanja bolečine, nefarmakološke metode in metode lajšanja bolečin z zdravili, predstavili smo neinvazivne in invazivne pristope.

Kljub različnim pristopom k zdravljenju ostaja bolečina pri boleznih trebušne slinavke, žal, pogosto neobvladana. Nadaljnja preučevanja nam bodo pomagala razumeti patofiziologijo bolezni, kar bo izboljšalo tudi učinkovitost lajšanja bolečine.

ABSTRACT

The pain relief of pancreatic cancer, of acute and chronic pancreatitis represents a major challenge for pain specialists, gastroenterologists and surgeons and has a devastating effect on patient's quality of life. The models for the pathogenesis of visceral and neuropathic pain are presented.

The range of treatment strategies including pharmacological and non-pharmacological methods are reviewed.

The pain of chronic pancreatitis remains refractory to effective treatment in many cases and further study and understanding of the underlying pathophysiology are required.

*doc. dr. Neli Vintar, dr. med.

Oddelek za anesteziologijo in perioperativno intenzivno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: nvintar@gmail.com

UVOD

Glavni znak nenadnega vnetja trebušne slinavke je močna bolečina v žlički ali ob popku, ki pogosto seva v hrbet ali pa tudi v prsni koš. Bolečina nastopi nenadno in vztraja. Bolečine spremljajo tudi kronično vnetje trebušne slinavke, kjer so lahko stalne in zelo močne, še intenzivirajo pa se po obroku in po zaužitju alkohola. Pri raku trebušne slinavke so lahko bolečine v trebuhu nespecifične in zmerne, če pa tumorska rašča neposredno zajame živce ob trebušni slinavki ali nanje pritiska, pacient trpi neznosne bolečine. Obvladovanje močne visceralne in intenzivne nevropatske bolečine predstavlja velik izziv tako za gastroenterologe, kirurge kot tudi za anesteziologe.

Visceralna bolečina ob boleznih trebušne slinavke

Visceralno bolečino prenašajo nemielinizirana C vlakna in tenko mielinizirana A vlakna, ki so redko posejana. Bolečino sproži raztezanje ali nabrekanje tkiva, kar aktivira ta vlakna. Ker pa so redko posejana, dogajanje težko lokaliziramo. Ko se intenzivira draženje v visceralnih organih, se intenzivirajo senzacije; najprej motnjo občutimo kot nelagodje, nato splošno slabo počutje, šele v končni fazi jih doživljamo kot bolečino.

50–90% visceralnih aferentnih vlaken je tihih, dokler se v določenem trenutku ne vključijo. Tiha aferentna vlakna igrajo pomembno vlogo v procesih centralne senzitivacije.

Centralni mehanizmi so pomembni za nastanek hiperalgizije: razvije se lahko viscero-visceralna hiperalgizija, viscero-mišična in mišično-visceralna hiperalgizija. Občutimo senzacije, ki jih normalno sploh ne občutimo, neboleče senzacije pa postanejo boleče (alodinija). Pri visceralni bolečini ob boleznih trebušne slinavke se tako lahko pojavlja prenesena večja bolečnost (hiperalgizija) v koži in mišicah, kot tudi v drugih visceralnih organih (1).

Avtonomni živčni sistem

Okvarjena visceralna aferentna vlakna povečajo odzivnost na stimulacijo simpatičnega živčevja. Spremembe v osrednjem živčevju modificirajo eferentne poti in lahko pomembno vplivajo na delovanje visceralnih organov. Visceralna bolečina lahko posredno prek centralnih mehanizmov povzroči moteno delovanje notranjih organov, kot so spazmi in napihnenost črevesja. Aktivacija avtonomnega živčevja se ob visceralni bolečini pri boleznih trebušne slinavke kaže kot navzea, znojenje in palpitacije (1).

Periferna senzitivacija

Pri ponavljajoči se poškodbi tkiva, ponavljajočem vnetju se sproščajo številni lokalni mediatorji, kot so prostanoidi, bradikinini, tahikini in še neznani mediatorji, ki vzdržujejo in povzročajo **periferno senzitivacijo**. Mehanizmi akutne bolečine aktivirajo periferno nociceptivno prevajanje, lahko pa se sproži senzitivacija, ki močno ojača aferentno praženje. Aktivirajo se tiha aferentna vlakna, ki so normalno neaktivna, tako neboleč dražljaj postane boleč. Ojačeno aferentno praženje sproži mehanizme kronične bolečine, ko občutek bolečine traja in vztraja brez poškodbe ali bolezenskega dogajanja, kar opazamo pri kroničnem pankreatitisu. Živčni rastni faktor (ŽRF) lahko neposredno aktivira aferentne poti, lahko pa tudi posredno prek bradikinina. Adenozin trifosfat (ATP) se sprošča v večjih količinah ob vnetju in ob poškodbi, ob tem ATP receptorji postanejo bolj odzivni na enoto ATP-ja. Substanca P in drugi nevrokini naj bi prav tako povzročali hiperalgizijo ob vnetju (Goulden).

Centralna senzitivacija – spinalni in supraspinalni mehanizmi visceralne bolečine

Zgodnja faza vključuje neurotransmitterje kot so glutamat, substanca P, na kalcitonin gensko vezan peptid, prostaglandin E2 in možganski nevrotrofični faktor. Kalcijevi joni znižujejo prag za praženje nevronov drugega reda, kar pomeni, da se več impulzov prenese do

višjih centrov. V najbolj zgodnji fazi se pojavijo spremembe na ravni beljakovin, kar povzroči spremembe v prevajanju. Sledijo spremembe na ravni genetske transkripcije proteinov in strukturne spremembe v povezovanju nevronov, kar se lahko pojavi v nekaj dneh. Torej se patofiziološke spremembe kronične bolečine pojavijo zelo zgodaj, časovna definicija, da o kronični bolečini govorimo šele po treh mescih, ne vzdrži. Te spremembe so v zgodnji fazi sicer reverzibilne. Centralna senzitivizacija zniža prag, podaljša trajanje in jakost odgovora nevronov v zadnjem rogu hrbtenjače, kar poveča in ojača količino impulzov iz perifernega do osrednjega živčevja. Normalno neboleči dražljaji postanejo boleči (2).

Modulacija nociceptivnih poti v hrbtenjači iz višjih centrov – supraspinalna modulacija

Iz možganov izhajajo tako descendentne inhibitorne kot tudi descendentne facilitatorne bolečinske poti. Periakveduktalna sivina (PAG) pomembno vpliva na spinalno modulacijo, saj sprejema impulze iz centrov, povezanih z miselnimi procesi in čustvi. Projekcije iz PAG v zadnje robove hrbtenjače lahko preprečijo ozaveščanje nociceptivnih dražljajev. Pri pacientih s kroničnim pankreatitisom so električno stimulirali požiralnik, želodec in dvanajstnik in dokazali elektroencefalografske spremembe v možganih v limbičnem sistemu in kortikalnih bolečinskih centrih (sprednji del gyrus cynguli) (3).

Preučujejo tudi vlogo možganov v **imunomodulaciji**. Fregni je s sodelavci preučeval paciente s kroničnim pankreatitisom, pri katerih se bolečine po popolni odstranitvi trebušne slinavke niso zmanjšale. S transkranično magnetno stimulacijo naj bi pri teh pacientih ne le zmanjšali bolečine, ampak tudi visceralno vnetje, ki naj bi ga vzdrževali mehanizmi povezav iz možganske skorje (4).

Nevromodulacija in psihologija

Psihološki odziv bolečino lahko zmanjša, lahko pa izrazito ojača ranljivost. Višji centri se vpletajo tako na zavestni kot na podzavestni ravni. Hud stres in

hudi travmatski dogodki v otroštvu in v odrasli dobi povzročijo dolgotrajne biološke spremembe v osrednjem živčevju in pomembno vplivajo na doživljanje bolečine (2).

Nevropatska bolečina pri boleznih trebušne slinavke

Nevropatska bolečina je pri raku trebušne slinavke posledica neposredne okvare živcev zaradi vraščanja ali pritiska tumorske rašče.

Nevropatska bolečina pa zelo pogosto spremlja tudi vnetja trebušne slinavke. Razvili so **nevroimunološko hipotezo** nevrogenega vnetja. Z imunohistološkimi preiskavami so namreč v aferentnih živcih trebušne slinavke dokazali tako substanco P kot njen receptor, na kalcitonin gensko vezan peptid in druge neurotransmiterje. Dokazali so tudi, da imunske celice lahko vraščajo neposredno v živce, kar sproži nevropatsko bolečino (1).

Pristopi k obvladovanju bolečine

Bolečine so pri boleznih trebušne slinavke tako zelo kompleksne, da je za njihovo uspešno obvladovanje potrebno hkrati izvajati različne pristope, ki jih izvajajo in svetujejo različni strokovnjaki, pri vseh pa je ključno dobro sodelovanje bolnika in njegovih svojcev.

Spremembe življenjskega sloga

Alkohol, kajenje in hranjenje sprožajo bolečine pri kroničnem pankreatitisu.

Pacienti s kroničnim pankreatitisom so pogosto kahektični tudi zato, ker jim hranjenje samo povzroča bolečine. Pacienti morajo encime redno jemati, ob tem pa je potreben tudi prilagojen režim hranjenja, o čemer jih poučijo dietetiki.

Pri kompleksnih bolečinskih sindromih, kot so bolečine ob boleznih trebušne slinavke, priporočamo **vkjučevanje v skupinske programe in**

timske obravnave, saj imajo pacienti pogosto socialne, ekonomske in partnerske probleme. V timski obravnavi bolnika s kronično bolečino sodelujejo tudi psiholog, psihiater in socialni delavci. Pomemben del zdravljenja kronične bolečine so psihološke in psihoterapevtične metode. Zaznavno vedenjske terapije bolniku pomagajo zmanjšati neugodje, spremeniti odnos in občutje do bolezni in bolečine. Kronična bolečina je bolezen sama po sebi. Bolečino lajšamo, a je ne odstranimo. S psihološkimi pristopi bolniku pomagamo, da bolečino in metode zdravljenja sprejme in se nauči kakovostno živeti na nov način.

Lajšanje bolečin z zdravili

Osnovna načela zdravljenja bolečine z zdravili (analgetiki) so prikazana v tristopenjski lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Osnova za izbiro zdravil za zdravljenje tako akutne kot kronične bolečine je vedno tristopenjska bolečinska lestvica SZO (5).

Analgetike v tristopenjski lestvici izberemo glede na moč in vrsto bolečine ter glede na vzrok za bolečino. Zdravila uvajamo stopenjsko, najprej neopioide. Pri zdravljenju bolečine ob boleznih trebušne slinavke je osnovni analgetik metamizol. Pri akutni simptomatiki dajemo metamizol 1–1,5 g i. v., injiciramo ga 10–20 min, nato lahko v neprekinjeni infuziji 2,5mg/kg/h. Če ni uspeha, dodamo še tramadol 300–600 mg/24 ur ali močne opioide v neprekinjeni infuziji.

Za zaviranje izločanja, ki sproža bolečine, dajemo zaviralce protonske črpalke in antagonist H₂ receptorjev, pankreatične encime in oktretid.

Odmerek neopioidov postopoma povečujemo (titriramo) do največjega dovoljenega dnevnega odmerka. Največjih dovoljenih odmerkov ne prekačimo, ker povzročajo preveč neželenih učinkov, analgetičnega učinka pa ne povečajo. V primeru vnetja je smiselna kombinacija NSAR in metamizola zaradi različnih področij delovanja. Različnih

NSAR ne kombiniramo med seboj. Če neopioidni analgetiki v največjih priporočenih odmerkih ne zadostujejo, dodamo šibke opioide. Če šibki opioidi ne zadostujejo, jih zamenjamo z močnimi opioidi. V primeru izjemno hude bolečine lahko takoj začnemo z zdravljenjem bolečine z močnim opioidom. Dajemo dolgodelujoč močan opioid, različnih dolgodelujočih močnih opioidov med seboj ne kombiniramo. Vedno lahko uporabljamo zdravila za zdravljenje prebijajoče bolečine v obliki kratkoddelujočega opioida. Na vseh stopnjah zdravljenja bolečine v primeru nevropatične bolečine dodamo dodatna zdravila za njeno zdravljenje iz skupine zdravil za zdravljenje depresije ali protiepileptičnih zdravil. V skupino dodatnih zdravil z analgetičnim delovanjem med drugim uvrščamo tudi kortikosteroide, lokalne anestetike, benzodiazepine in centralno delujoče mišične relaksante. K posameznemu bolniku pristopamo individualno in zdravila (zlasti močne opioide) uvajamo postopoma, sočasno z lajšanjem bolečine pa lajšamo še neželene učinke opioidnih in drugih zdravil.

Opioide uporabljamo tudi za zdravljenje močne kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni. Zaradi možnosti zlorabe smo pri takih bolnikih bolj previdni. Z bolnikom podpisemo dogovor, ki bolnika zavezuje, da se bo držal predpisanih odmerkov zdravil in sledil zdravnikovim navodilom. Če bolnik krši ta dogovor, lahko prekinemo zdravljenje z opioidi (6, 7).

Način dajanja zdravil naj bo najmanj invaziven in za bolnika najvarnejši. Najraje se odločamo za dajanje zdravil skozi usta. Druge pristope (sproščanje zdravila iz obliža skozi kožo) izberemo, kadar bolnik ne more zaužiti zdravil zaradi motenj požiranja ali težav s prebavili (driska), ne razume, koliko tablet naj kdaj zaužije, ali sočasno jemlje že veliko drugih zdravil v oblik tablet.

Invazivne načine sistemskega dajanja analgetikov (infuzije v žilo ali v podkožje) uporabimo, kadar bolnik ne more zaužiti zdravil zaradi motenj požiranja, motenj zavesti ali težav s prebavili v

napredovali bolezn. Infuzije pod kožo lahko izvajamo na domu in tako bolniku omogočimo udobnejše življenje. Pripomočki, ki jih potrebujemo za podkožno infuzijo, so intravenska kanila in balonska črpalka ali baterijska črpalka z ustreznim rezervoarjem. Hitrost infuzije običajno ne presega 2 ml na uro. V infuzijo analgetiku lahko dodamo še druga zdravila, npr. deksametazon, metoklopramid, ketamin, lidokain itn.

Najinvasivnejši način dajanja analgetikov je **po katetru**, ki ga anesteziolog vstavi v osrednje živčevje bodisi v **epiduralni** ali **subarahnoidni prostor**. V tem primeru je treba zaradi začetne titracije odmerkov zdravila bolnika sprejeti v bolnišnico.

Blokade in prekinitve oživčenja so področne metode lajšanja bolečin.

Blokade celiakalnega pleteža lahko izvede kirurg neposredno po operaciji trebušne slinavke, sicer pa jo izvajamo lahko pod nadzorom CT-ja ali endoskopskega ultrazvoka. Ob celiakalni pletež injiciramo alkohol ali kortikosteroid z lokalnim anestetikom. Avtorji poročajo, da so blokade celiakalnega pleteža učinkovito ublažile bolečine pri pacientih z rakom trebušne slinavke, medtem ko so se bolečine po blokadi pri pacientih s kroničnim pankreatitisom celo povečale (8, 9). Pri kroničnem pankreatitisu traja bolezen in bolečina dlje časa, periferna senzitivizacija, centralna senzitivizacija in kortikalna reorganizacija so postale ireverzibilne, zato naj bi bila bolečina rezistentna tudi na neuroablacijo.

Bilateralna torakoskopska resekcija splahnčnih živcev je invazivna kirurška metoda denervacije, pri kateri je potrebno odstraniti tudi več reber. Pogosti neželeni učinki te operacije so posturalna hipotenzija, driska in interkostalna nevralgija. Operacija zmanjša bolečine sicer pri visokem odstotku pacientov, vendar le za približno leto in pol, zato se je ne poslužuje veliko centrov (10).

Antioksidanti kot alternativna metoda lajšanja bolečin

Pri pacientih s kroničnim pankreatitisom opažajo pomanjkanje antioksidantov zaradi malabsorpcije in tudi zaradi nižjega vnosa, ker zaradi bolečin manj jejo. Dodajanje antioksidantov (vitamin C, vitamin E, flavonoidi) naj bi zmanjševalo vnetje in zmanjšalo bolečine, vendar avtorji poročajo o neprepričljivih rezultatih, dodajanje antioksidantov ni značilno zmanjšalo bolečin in tudi ni značilno izboljšalo kakovosti življenja (11).

Endoskopski posegi in kirurško zdravljenje so opisani v poglavjih drugih avtorjev. Zdravijo osnovno obolenje in odstranjujejo vzroke za bolečine, ki se po uspešnem posegu zato zmanjšajo.

ZAKLJUČEK

Bolezni trebušne slinavke in bolečine, ki jih spremljajo, predstavljajo kompleksen klinični sindrom, ki uničujoče vpliva na bolnikovo kakovost življenja. Bolečine pogosto prevladajo v vseh življenjskih vidikih. Zdravljenje močnih bolečin temelji na dolgotrajnem jemanju opioidov, ki predstavlja svojstvena tveganja. Poleg redno spremljajočega zaprtja dolgotrajno jemanje opioidov okvari imunski in endokrini sistem, povzroča seksualne motnje. Pojavlja se odvisnost od opioidov. Redni kontrolni pregledi, terapevtski dogovor in pozorna evidenca predpisovanja opioidov so nujni za varnost pacienta.

Zdravljenje osnovnega obolenja in obvladovanje bolečin lahko učinkovito izvajamo le z usklajenim sodelovanjem specialistov različnih strok.

Kljub različnim pristopom k zdravljenju ostaja bolečina pri boleznih trebušne slinavke, žal, pogosto neobvladana. Nadaljnja preučevanja nam bodo pomagala bolje razumeti patofiziologijo bolezn, kar bo, upajmo, izboljšalo tudi učinkovitost lajšanja bolečine.

Literatura

1. Goulden MR. The pain in chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge. *Br J Pain* 2013;7:8–22.
2. Engeler D, Baranowski AP, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, Oliveira P et al. Guidelines on chronic pelvic pain. Pain mechanisms – pain as a disease process. In *European association of Urology* 2012. str 10–15.
3. Dimceviski G, Sami SA, Funch-Jensen P et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007;132:1546–56.
4. Fregni F, Pascual – Leone A, Freedman SD. Pain in chronic pancreatitis: a salutogenic mechanism or a maladaptive brain response. *Pancreatology* 2007;7:411–22.
5. World Health Organization. *Analgesic Ladder. Cancer pain relief*. Geneva: WHO, 1986
6. Čavlovič Lahajnar S, Škvarč Krčevski N, Stepanovič A, Čufer T. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdrav Vestn*, 2008; 77: 7–12.
7. Krčevski Škvarč N, Godec M, Komar Cesar M, in sod. Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično boleznijo, ki ni posledica rakave bolezni. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 381–7.
8. Kaufman M, Singh G, Das S, et al. Efficacy of endoscopic guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:127–34.
9. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. EUS guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54:2330–7.
10. Baghdadi S, Abbas MH, Albouz F, et al. Systematic review of the role of thoracoscopic splanhnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2008;22:580–8.
11. Ahmed Ali UI, Jens S, Busch OR, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 21;(8):CD008945. doi: 10.1002/14651858.CD008945

Prehrana pri bolezni trebušne slinavke

Pancreas diseases and diet

Sanela Banović*

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 102–107

Ključne besede: prehrana, akutni in kronični pankreatitis, priporočila

Key words: nutrition, acute and chronic pancreatitis, guidelines

UVOD

Pri akutnem in kroničnem vnetju trebušne slinavke (pankreatitisu) je način prehranske obravnave različen. Enteralna prehrana nima dokazanega pozitivnega učinka na potek bolezni pri akutnem pankreatitisu in jo zato priporočamo le pri bolnikih, ki 5–7 dni po začetku bolezni ne morejo uživati običajne hrane.

Na drugi strani je pri hudem nekrotizirajočem pankreatitisu indicirana EP. V posebnih primerih, če ne zadostuje, ji moramo dodajati parenteralno prehrano. Pri večini bolnikov je mogoče neprekinjeno hranjenje po sondi s peptidnimi pripravki. Jejunalna sonda je indicirana v primerih ko bolnik ne prenese hranjenja na gastrični sondi.

Pri kroničnem pankreatitisu lahko večino bolnikov (več kakor 80 %) zdravimo z analgetiki, dietnim režimom in dodatkom pankreatičnih encimov. Deset do petnajst odstotkov bolnikov potrebuje prehranske dodatke, pri 5 % pa je potrebno hranjenje po sondi. Pri 1 % pa je včasih potrebno tudi parenteralno hranjenje.

ABSTRACT

Nutritional support is different in acute and chronic pancreatitis. Enteral nutrition is unnecessary if the patient can consume normal food after 5–7 days. On the other side, EN should be established in patients with severe (necrotizing) pancreatitis.

In chronic pancreatitis, about 80% of patients can be managed by analgesics, dietary recommendations and pancreatic enzyme supplements. 10–15% need oral nutritional supplements, 5% need enteral tube feeding and almost 1% require parenteral nutrition.

*Sanela Banović, dr. med, specializantka gastroenterologije
Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: sanybanovic30@gmail.com

AKUTNI PANKREATITIS

Zdravljenje akutnega pankreatitisa (AP) se razlikuje glede na stopnjo obolenja in sicer glede na merila Atlanta. Pri 75 % bolnikov je bolezen blaga, stopnja umrljivost je cca 1 %. Umrljivost se pri tistih z nekrotizirajočim pankreatitisom, povzpne do 20 %, v najhujših primerih tudi 30–40 %. Hud akutni pankreatitis s sistemskim vnetnim odzivom (SIR - Systemic Inflammatory Response) poveča presnovne potrebe organizma in vodi v večorgansko bolezen. Do pred kratkim je veljalo, da enteralna prehrana (oralno ali po sondi), negativno vpliva na potek bolezni zaradi vzpodbujanja eksokrinega pankreatičnega izločanja in posledičnega poslabšanja avtodigestije trebušne slinavke. Danes so smernice drugačne in povdarjajo pomen čimprejšnjega hranjenja in ocene prehranskega statusa pri bolniku.

Prehranska obravnava - indikacije:

1. Blag akutni pankreatitis – v primerju da običajno hranjenje začnemo po 5–7 dneh, EP ni potrebno (brez dokazanega pozitivnega vpliva na potek bolezni). Pri blagem vnetju trebušne slinavke najprej parenteralno dodajamo elektrolite in tekočino.
 - 1a. V primerju če zaradi vztrajajoče bolečine oralno hranjenje po petih dneh ni mogoče, začnimo hranjenje po sondi.
2. Hud nekrotizirajoči pankreatitis – indicirano je enteralno hranjenje (varne so peptidne formule, standardne formule lahko uporabimo če jih bolnik prenaša), če je potrebno dodamo tudi parenteralno hranjenje.
3. Pri hudem akutnem pankreatitisu z zapleti (fistule, ascites, psevdociste) - poskušamo hranjenje po sondi na začetku. V primerju potrebe dodajamo parenteralno obliko prehrane. Z oralnim hranjenjem začnemo takoj ko pražnje želodca ni več moteno, ko hranjenje ne povzroča bolečine in ko so morebitni zapleti pod nadzorom. Potrebe po tekočini, elektrolitih in mikrohranilih moramo v začetku rešiti z intravenozno infuzijo, ki jo ob povečevanju enteralnega vnosa počasi zmanjšujemo.
4. Hudo vnetje trebušne slinavke - indicirano neprekinjeno enteralno hranjenje pri vseh bolnikih, ki to prenesejo (pot vnosa – jejunalna sonda, v primerju če ni mogoče želodčno hranjenja)
5. Pri hudem vnetju trebušne slinavke ki zahteva kirurško zdravljenje je priporočljivo za pooperativno hranjenje vstaviti jejunostomo. Štiri prospektivne študije so pokazale, da je pri večini bolnikov z akutnim pankreatitisom jejunalno hranjenje mogoče. Pri tem hranjenju le redko pride do premika sonde proksimalno, do pankreatičnega draženja in poslabšanja bolezni. Če jejunalne sonde ne moremo vstaviti slepo ali s fluoroskopijo, je moramo uvesti z uporabo endoskopa. V nedavni študiji se je pokazalo, da je hranjenje po nazogastrični sondi (pri bolnikih z hudim vnetjem trebušne slinavke) povsem varno, saj je bilo med obema metodama (nazogastrična sonda in nazojejunalna sonda) zelo malo razlike v ravni bolečine, potrebi po analgetikih, serumski koncentraciji CRP in kliničnem izidu. Jejunalno hranjenje lahko zmanjša število ponovitev bolečine pri bolnikih z zmernim in blažjim vnetjem. V primerju da to ni mogoče je indicirana parenteralna prehrana.

Opomba 1: Parenteralna hrana je pri blagem ali srednje hudem vnetju trebušne slinavke kontraindicirana, saj je tveganje, povezano s tem hranjenjem, večje od pričakovane koristi. Povečava tveganje za razvoj kateterske sepse in čezmernega hranjenja ter je bistveno dražje od drugih metoda. Dve študiji sta primerjali parenteralno prehrano in hranjenje po sondi z obravnavo brez prehranske oskrbe pri blagem do zmerno hudem akutnem pankreatitisu. Sax in sodelavci pri primerjavi PP in nehranjenja niso dokazali razlike v smrtnosti ali pogostosti zapletov, pri čemer so bile kateterske sepse in hiperglikemija pogostejše v skupini s PP. Parenteralno hranjenje pri hudem akutnem pankreatitisu kot primarni način hranjenja ni indicirano, samo v primerju da enteralno hranjenje ne zadostuje dnevnim potrebam metabolizma Windsor in sodelavci so primerjali enteralno in parenteralno prehrano pri bolnikih z blagim do zmernim akutnim pankreatiti-

som (popolna parenteralna prehrana proti oralnim prehranskim dodatkom) in hudo obliko te bolezni (popolna parenteralna prehrana proti sondi). Sistemski vnetni odziv je bil bistveno manjši pri enteralno hranjenih bolnikih in pri njih so bile manjše tudi: pogostost sepse, večorganske odpovedi in potreba po kirurškem zdravljenju. Dva bolnika iz skupine s popolno parenteralno prehrano sta umrla, v skupini EP pa smrti ni bilo. Največja pomanjkljivost te študije je majhno število bolnikov s hudim vnetjem trebušne slinavke ter velike razlike v vnosu hranil med enteralno in parenteralno skupino. Pri parenteralnem hranjenju moramo nadzirati vrednosti plazemskih lipidov in glukoze.

Opomba 2: Enteralno hranjenje je kontraindicirano pri intestinalni obstrukciji ali ileusu, v hudem šokovnem stanju in pri intestinalni ishemiji.

Blago vnetje trebušne slinavke le malo vpliva na prehransko stanje in presnavljanje. Klinični potek navadno ni zapleten in zato lahko bolniki uživajo navadno 3–7 dni hrano z manjšo vsebnostjo maščob, ki naj bodo rastlinskega izvora. Dnevne potrebe pri blagi obliki: energija 25–35 kcal/kg idealne telesne teže, beljakovine 1,2–1,5 g/kg idealne telesne teže, ogljikovi hidrati 3–6 g/kg idealne telesne teže (ob nadzoru ravni krvnega sladkorja), maščobe do 2 g/kg idealne telesne teže (ob nadzoru ravni triacilgliceridov). Pri hudem vnetju pa sta poraba energije in razgradnja beljakovin povečana. Zaradi hudega vnetnega odziva in bolečine je zvišana bazalna raven presnove, kar vodi v zvišanje celotne energijske porabe. Ni jasno, ali velja enako, če je bolnik podhranjen že pred boleznijo. Pri hudem nekrotizirajočem pankreatitisu je 80 % bolnikov v katabolnem stanju, z veliko porabo energije in povečano razgradnjo beljakovin. Posebno je pomembna negativna dušikova bilanca ki lahko poslabša prehransko stanje in nadaljnji potek bolezni. Niti nobena študija ni potrdila povezave med dušikovo bilanco in umrljivostjo pri natančno stratificiranih bolnikih, razen višjo stopnjo podhranjenosti. Dokazali so, da pet dni konservativnega zdravljenja hudega akutnega pan-

kreatitisa brez prehranske podpore pripelje pri sicer zdravih moških do hude podhranjenosti, zadrževanja vode in poslabšanja mišičnega delovanja, sorazmerno zmanjšanju mišične mase.

Dnevne potrebe pri nekrotizantnem AP: energija 15–20 kcal/kg idealne telesne teže - v fazi zgodnjega katabolizma, beljakovine 1,2–1,5 g/kg idealne telesne teže - v primeru jetrne odpovedi do 1 g/kg TT/dan, ogljikovi hidrati 36 g/kg idealne telesne teže (ob nadzoru ravni KS), maščobe do 2 g/kg idealne telesne teže (ob nadzoru ravni TAG). Hiperlipidemija je pri akutnem pankreatitisu pogosta (zaradi bolezni, etiopatogenetskih dejavnikov ali obojega), ki se med regresom bolezni normalizira. Najboljši vir energije so ogljikovi hidrati, saj je vnos preprost. Zaradi insulinske rezistence in poškodbe celic Langerhansovih otočkov je pogosta hiperglikemija. Zato moramo hitrost infuzije in dodatke insulina prilagajati vrednostim krvnega sladkorja. Van der Berghe s sodelavci je dokazala, da natančno uravnavanje hiperglikemije z insulinom bistveno zmanjša umrljivost bolnikov, ne glede na pot vnosa hranil. Zaključki mnogih študij so: hipokalorično hranjenje po sondi je varnejše in cenejše od PPNedavna metaanaliza popolne parenteralne prehrane v primerjavi z EP pri bolnikih z akutnim pankreatitisom je pokazala, da bi jih morali hraniti enteralno, ker je pri EP okužb manj, pomembna potreba po kirurškem zdravljenju je manjša in krajša je tudi ležalna doba. Glede umrljivosti in pogostosti drugih, neokužbenih zapletov ni pomembnejših razlik. Študij, ki bi primerjale hranjenje po sondi in oralno hranjenje, ni.

Podhranjenost verjetno negativno vpliva na izid akutnega pankreatitisa. Ker pravih študij ni, tudi ni odgovora glede vpliva podhranjenosti na izid akutnega pankreatitisa. Podhranjenost je dokazano dejavnik tveganja za zaplete in višjo umrljivost pri drugih boleznih. Petdeset do 80 % kroničnih alkoholikov je podhranjenih, alkohol pa je eden pogostejših etioloških dejavnikov akutnega pankreatitisa v Evropi (30–40 % bolnikov). Pogosto je pomanjkanje tiamina, še posebej pri alkoholikih, zato je i. v. nadomeščanje

priporočeno. V neki študiji so pokazali, da imajo bolniki z akutnim pankreatitisom primanjkljaj selen in bi jim zato nadomestitev le-tega koristila (50). Za trdno priporočilo o i. v. nadomeščanju selen ni dovolj dokazov, priporočljivo pa je uporabiti entralno formulo, ki vključuje to nekovino. Tudi čezmerno prehranjeni, torej bolniki z visokim ITM, imajo slabšo prognozo.

KRONIČNI PANKREATITIS

Vzrok nastanka kroničnega pankreatitisa (KP) je v 60–70 % alkohol. Drugi vzroki so bistveno redkejši: obstrukcija pankreatičnega voda, pankreas divizum, hereditarni in tropski pankreatitis. Pri 15–35 % bolnikov ne odkrijemo jasnega vzroka, kar imenujemo idiopatski pankreatitis. Za njega so značilne akutne morfološke spremembe (oteklina, akutno vnetje in nekroza) na predhodno kronično spremenjenem parenhimu (fibroza, vnetje, kalcifikacija, izguba eksokrinega tkiva). Že v fazi napredovale bolezni se postopoma ustavi encimsko izločanje (steatorejo in azotorejo), ko propade več kakor 90 % trebušne slinavke. Takrat zaradi izgube beta celic nastane tudi sladkorna bolezen.

Ustrezna prehranska obravnava in zdravljenje bolečine lahko pozitivno vplivata na prehransko stanje.

80 % bolnikov lahko zdravimo z običajno prehrano in dodatkom pankreatičnih encimov. 10–15 % bolnikov potrebuje oralne prehranske dodatke. Hranjenje po sondi je potrebno pri 5 % bolnikov s kroničnim pankreatitisom.

Energijske dnevne potrebe - aktivni bolniki: 30–35 kcal/kg TT/dan. Ležeči bolniki: 20–25 kcal/kg TT/dan. Beljakovinske potrebe 1–1,5 g/kg TT/dan. Maščobe (pretežno rastlinskega izvora) do 30 % dnevnih energijskih potreb, pri hudi steatoreji lahko znižan vnos na 0,5 g/kg TT/dan ali dodana lipaza. Če steatoreja ne popusti, lahko LCT deloma nadomestimo z MCT. Vsebnost vlaknin v hrani naj bo nižja.

V terminalni fazi te bolezni je pogosta proteinska energijska podhranjenost. Deloma jo pripisemo anoreksiji

zaradi bolečine, deloma nadaljevanju zlorabe alkohola. Pri 30–50 % teh bolnikov je povečana poraba energije v mirovanju. Bolečina v trebuhu, malabsorpcija in sladkorna bolezen so zapleti, ki pripomorejo k slabi prehranjenosti bolnikov s kroničnim pankreatitisom. V začetku bolezni je presnavljanje maščob bolj prizadeto od presnavljanja beljakovin in ogljikovih hidratov, zato nastopi steatoreja. S slabšanjem delovanja trebušne slinavke se izločanje lipaze in tripsina zmanjšuje, zato je mogoča azotoreja. Ko je prizadete več kakor 90 % žleze, nastane sladkorna bolezen. Pri 30–50 % bolnikov s kroničnim pankreatitisom je povečana poraba energije v mirovanju. Zaradi steatoreje manjka lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K). Pri tej bolezni je poznano tudi pomanjkanje Ca, Mg, Zn, tiamina in folata. Poglavitni cilj je vplivanje na malabsorpcijo in preprečevanje podhranjenosti. Zaradi zmanjšane vnosa energijskih hranil (bolečina, alkoholizem) in malabsorpcije se pozno v poteku te bolezni izgubi telesna teža. Podhranjenost je zato pogosta. Ustrezna prehranska obravnava in protibolečinsko zdravljenje lahko bistveno vplivata na prehransko stanje. Kot standardne metode zdravljenja štejemo nadzor bolečine in abstinenco od alkohola.

S temi ukrepi lahko izboljšamo prehransko stanje. Če so analgetiki potrebni, je najboljši čas jemanja pred obrokom. Pomanjkljivo eksokrino delovanje trebušne slinavke se najprej pokaže s steatorejo. Delno omilimo simptome z zmanjšanjem vsebnosti maščob v prehrani (0,5 g/kg TT/dan) ter z dodatkom pankreatičnih encimov. Neprenašanje glukoze se pojavi pri 40–90 % vseh primerov hudega nezadostnega pankreatičnega izločanja. Pri 20–30 % bolnikov nastane manifestna sladkorna bolezen s hkratno motnjo sinteze glukagona. Bolniki so zaradi zdravljenja z insulinom občutljivejši za hipoglikemijo. Zmanjšanje steatoreje in ustrezen vnos energije sta osnovni načeli prehranske terapije pri kroničnem pankreatitisu. Pomanjkljivo eksokrino delovanje trebušne slinavke začnemo zdraviti s prehranskim svetovanjem in nadomestitvijo pankreatičnih encimov. Obroki naj bodo manjši in pogostejši, bogati z ogljikovimi hidrati in beljakovinami. Vnos 1,0–1,5 g beljakovin na kilogram telesne teže na dan je zadosten in ga večina dobro pre-

naša. Maščobe naj predstavljajo do 30 % dnevnega vnosa energije; prednost imajo tiste rastlinskega izvora, ker jih bolniki navadno lažje prenašajo. Če steatoreja ne popusti in se telesna teža ne povečuje, lahko običajne maščobe zamenjamo s srednjedolgoveržnimi trigliceridi, ki za absorpcijo ne potrebujejo delovanja pankreatične lipaze. Težava je, da je njihova kalorična gostota manjša (8,3 kcal/g), niso dobrega okusa in imajo stranske učinke (bolečina v trebuhu, driska, slabost). Če obstaja klinično očitno pomanjkanje ali laboratorijsko dokazano pomanjkanje lipidotopnih vitaminov ali mikrohranil, je potrebno nadomeščanje, po potrebi parenteralno. V primerju ne prenašanja beljakovinskih pripravkov bo, poskusimo s peptidnimi, vendar je njihov okus slab in zato complianca nizka. Encimski dodatki se razlikujejo glede vsebnosti encimov. Ustrezen vnos encimov je ključnega pomena. EP je indicirana pri bolnikih, ki ne morejo zaužiti dovolj energije (zaradi stenoze prebavil - piloroduodenostenoza, bolečine), če se izguba telesne teže nadaljuje kljub ustreznemu prehranskemu zdravljenju, če pride do akutnih zapletov (zagon akutnega vnetja, fistule) ali predoperativno. Vnos EP naj bo po jejunalni sondi/ stomi. Za dolgotrajno hranjenje je najboljša vstavev perkutane endoskopske gastrostome z jejunalno sondo (PEG-J). Dolgoročnih študij, ki bi dokazovale prednost takega načina ni, zasnovan je na kliničnih izkušnjah. Parenteralna prehrana je indicirana le takrat, ko enteralno hranjenje ni mogoče - npr. zaradi hude stenoze dvanajstnika pred operativnim posegom. Podatkov o dolgotrajni popolni parenteralni prehrani pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom ni.

ZAKLJUČEK

Prehrana je pri bolezni trebušne slinavke zelo pomemben dejavnik pri celoviti obravnavi bolnika in ima velik vpliv na njegovo prognozo. Najprimernejša in najugodnejša je peroralna prehrana, le v izjemnih primerih posežemo po parenteralnem načinu hranjenja. V zadnjih letih so študije pokazale pomembnost zavedanja o metabolizmu in oceni prehranskega statusa omenjenih bolnikov. Pomen prehrane lahko enačimo z medikamentoznim zdravljenjem. Pomemben je izbor hrane in pokrivanje bazalnega metabolizma.

Literatura

1. Bradley EL. Members of the Atlanta International Symposium. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
2. Bradley EL. Indications for surgery in necrotizing pancreatitis: a millennium review. *J Pancreas* 2000;1:1-3.
3. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, et al. Necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 2001;234:572-80.
4. Slavin J, Ghaneh P, Sutton R, et al. Management of necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2001;7: 476-81.
5. Flint R, Windsor J, Bonham M. Trends in the management of severe acute pancreatitis: interventions and outcome. *ANZ J Surg* 2004;74:335-42.
6. Karsenti D, Bourlier P, Dorval E, et al. Morbidity and mortality of acute pancreatitis. Prospective study in a French university hospital. *Presse Med* 2002;31:727-34.
7. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL, Feurer ID. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med* 1991;19:484-90.
8. Bouffard YH, Delafosse BX, Annat GJ, Viale JP, Bertrand OM, Motin JP. Energy expenditure during severe acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:26-9.
9. Sitzmann JV, Steinborn PA, Zinner MJ, Cameron JL. Total parenteral nutrition and alternate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:311-7. 14. Hill GL. Body composition research: Implication for the practice of clinical nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:197-218.
10. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. Acute pancreatitis with hyperlipemia. Evidence for a persistent defect in lipid metabolism. *Am J Med* 1974;56:482-7.
11. Greenberger NJ. Pancreatitis and hyperlipemia. *N Engl J Med* 1973;289:586-7.
12. Robin AP, Campbell R, Palani CK, Liu K, Donahue PE, Nyhus LM. Total parenteral nutrition during acute pancreatitis: clinical experience with 156 patients. *World J Surg* 1990;14: 572-9.
13. Sax HC, Warner BW, Talamini MA, et al. Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 1987;153:117-24.
14. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998;42:431-5.
15. Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, Ross JA, Siriwardena AK. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000;87: 1375-81.
16. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665-9.
17. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.

18. Trice S, Melnik G, Page CP. Complications and costs of early postoperative parenteral versus enteral nutrition in trauma patients. *Nutr Clin Pract* 1997;12:114-9.
19. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:453-60.
20. Hallay J, Kovacs G, Szatmari K, et al. Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameters of patients with acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2001;48:1488-92.
21. Kotani J, Usami M, Nomura H, et al. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch Surg* 1999;134:287-92.
22. MacFie J. Enteral versus parenteral nutrition: the significance of bacterial translocation and gut-barrier function. *Nutrition* 2000;16:606-11.
23. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004;328:1407-12.
24. Cravo M, Camilo ME, Marques A, Pinto Correia J. Early tube feeding in acute pancreatitis: A prospective study. *Clin Nutr* 1989:A8-A14.
25. Kudsk KA, Campbell SM, O'Brien T, Fuller R. Postoperative jejunal feedings following complicated pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 1990;5:14-7.
26. Nakad A, Piessevaux H, Marot JC, et al. Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? About 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube. *Pancreas* 1998;17:187-93.
27. Levy P, Heresbach D, Pariente EA, et al. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997;40:262-6.
28. Olah A, Belanyi T, Issekutz A, et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:1103-7.
29. Trice S, Melnik G, Page CP. Complications and costs of early postoperative parenteral versus enteral nutrition in trauma patients. *Nutr Clin Pract* 1997;12:114-9.
30. Hernandez-Aranda JC, Gallo-Chico B, Ramirez-Barba EJ. Nutritional support in severe acute pancreatitis. Controlled clinical trial. *Nutr Hospital* 1996;11:160-6.
31. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1482-90.
32. DiMagno EP, Layer P. Human exocrine pancreatic enzyme secretion. In: Go VL, editor. *The pancreas. Biology, pathobiology, and disease*. New York: Raven Press; 1993. p. 275-300.
33. Hebuterne X, Hastier P, Peroux JL, Zeboudj N, Delmont JP, Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:533-9.
34. DiMagno EP, Clain JE, Layer P. Chronic pancreatitis. In: Go VL, editor. *The pancreas. Biology, pathobiology, and disease*. New York: Raven Press; 1993. p. 665-706.
35. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL, Moertel CG. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med* 1977;296:1318-22.
68. Graham DY. Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in man. Relations between in vitro enzyme activities and in vivo potency in commercial pancreatic extracts. *N Engl J Med* 1977;296: 1314-7.
36. Whitehead AM. Study to compare the enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of currently available pancreatic enzyme preparations. *Pharm Weekbl Sci* 1988;10:12-6.
37. Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, Glanzman SL, Go VL. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1977;297: 854-8.
38. Suzuki A, Mizumoto A, Sarr MG, DiMagno EP. Bacterial lipase and high-fat diets in canine exocrine pancreatic insufficiency: a new therapy of steatorrhea? *Gastroenterology* 1997;112:2048-55.
39. Malesci A, Mariani A, Mezzi G, Bocchia P, Basilico M. New enteric-coated high-lipase pancreatic extract in the treatment of pancreatic steatorrhea. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18:32-5.
40. Taubin HL, Spiro HM. Nutritional aspects of chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1973;26:367-73.
41. Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W. Omeprazole enhances the efficacy of pancreatin (pancrease) in cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1991;114:200-1.
42. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:104-8.
43. Ramo OJ, Puolakkainen PA, Seppala K, Schroder TM. Selfadministration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:688-92.
44. Schültz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr* 2006;25(2):203-9.
45. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St., van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr* 2006;25(2):180-6.

Duševna stiska pri kronično bolnih

Emotional distress of chronic disorders

Zvezdana Snoj*

Onkološki inštitut Ljubljana

Gastroenterolog 2017; suplement 1: 108–110

Ključne besede: kronična bolezen, depresija, anksioznost, zdravljenje

Key words: Chronic Disease, Depression, Anxiety, Treatment

IZVLEČEK

Kronična bolezen prizadene bolnika in njegovo družino ne samo na telesnem področju, temveč tudi na čustvenem. Številne študije so pokazale, da so med bolniki s kroničnimi boleznimi psihične motnje pogostejše. Najpogostejši psihiatrični motnji pri njih so depresija in anksioznost. Simptomi depresije ne samo da poslabšujejo kakovost življenja kroničnih bolnikov, temveč predstavljajo tudi neodvisen dejavnik, ki vpliva na potek bolezni in preživetje bolnikov. Depresivni bolniki imajo tudi več ponovitev telesne bolezni in več bolečin kot nedeprativni bolniki. Čeprav so depresivne in anksiozne motnje najpogostejša psihiatrična simptomatika skupna za vse bolnike s kroničnimi boleznimi, ta večinoma ostane neprepoznana ali spregledana.

ABSTRACT

Chronic diseases affects the patient and his or her family both physically and psychologically. Despite bio-medical advances, chronic disease is frequently associated with pain, suffering and death. A number of studies have shown that psychiatric disorders are more common amongst chronic patients. The most common psychiatric disorders include depression and anxiety. Symptoms of depression not only lead to a deterioration in a patient's quality of life, but also represent an independent factor that affects their survival. Depressed chronic ill patients also suffer a higher rate of recurrence and more pain than patients that do not suffer from depression. It is therefore important that depression is diagnosed in a timely manner and properly treated. Although depression and anxiety disorders are the psychiatric symptoms most common to all patients with chronic illness, they remain largely undetected or are overlooked.

*dr. Zvezdana Snoj, dr. med., specialistka psihiatrije
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: zsnoj@onko-i.si

Telesno in duševno se med seboj tesno prepletata in nenehno vplivata drug na drugega. Povezanosti in soodvisnosti telesnega in duševnega se zaveda vsak od nas tudi na ravni osebne izkušnje. Pogosto opazamo, da se lahko stresne življenjske obremenitve in neugodne psihosocialne razmere izrazijo v telesni bolezni, prav tako kot se človek, ko je telesno bolan, predvsem kronično, še dodatno spoprijema z različnimi socialnimi pritiski in s stisko, ki telesno bolezen navadno še poslabša. Kronične bolezni globoko posežejo v življenje bolnih in njihovih svojcev. Depresivnost, pomanjkanje volje, anksioznost, občutja brezizhodnosti, opuščanje socialnih stikov, siromašenje komunikacije in spremenjena samopodoba – vse to so spremljevalci telesne bolezni. Včasih prav ti, še bolj kot bolezen sama, povečujejo bolnikovo trpljenje. Prizadetost, ki že prehaja meje, pogojno označene kot normalne, in vpliva na vsakdanje funkcioniranje ter se stopnjuje in traja dlje, potrebuje nadaljnjo strokovno diagnostiko in obravnavo.

Najbolj pogosti psihiatrični komplikaciji kronične bolezni sta razpoloženski motnji, depresija in anksioznost. Kljub veliki razširjenosti teh motenj pri kroničnih bolnikih te najpogosteje ostanejo neprepoznane in nezdravljene. Vendar je njuno zgodnje odkrivanje izredno pomembno, saj prepoznavanje patoloških znakov depresije, ki potrebujejo strokovno obravnavo in zdravljenje, predstavlja kritičen trenutek v skrbi za bolnika. Simptomi depresije namreč ne vplivajo le na poslabšanje kvalitete življenja bolnika in njegove družine, ampak tudi na dolžino hospitalizacije ter skrbnost in sposobnost bolnikov, da vztrajajo, sodelujejo in prenesejo zdravljenje, in tako posredno vplivajo tudi na izid bolezni in zdravljenja.

Prepoznavanje in zdravljenje psihiatrične prizadetosti vpliva na izboljšanje medicinskega izida bolezni, povečuje kvaliteto življenja in nenazadnje tudi zmanjšuje stroške zdravljenja.

Pričakovana reakcija na diagnozo kronične telesne bolezni

Čustvena prizadetost je normalni odgovor na katastrofične dogodke, kar diagnoza hude telesne bolezni tudi je. Žalost in potrnost sta normalna odgovora na boleče življenjske dogodke, ki so povezani s prisotno ali pretečo izgubo; sta tudi pričakovani čustveni reakciji v času, ko pri posamezniku ugotovimo bolezen, kakor tudi v prelomnih trenutkih razvoja oziroma ponovitve bolezni, posebno pa v času njenega napredovanja. Bolniki s kronično boleznijo čutijo strah pred invalidnostjo in odvisnostjo od drugih, pred zunanjimi spremembami telesa, spremembo telesnih funkcij ter pred izgubo pomembnih socialnih stikov. Strah bolnikov je večinoma podoben pri vseh kronično bolnih, prizadetost, ki jo ob tem kažejo, pa se močno razlikuje od bolnika do bolnika. Omenjene razlike so odvisne od treh poglavitnih dejavnikov, ki vplivajo na bolnikove reakcije:

1. značilnosti telesne bolezni (lokalizacija in stadij bolezni v času diagnoze, možnosti zdravljenja, prognoza bolezni in prisotnost bolečine).
2. psihološki dejavniki (predhodna osebnostna naravnost, sposobnost prilagoditve in soočanja, emocionalna zrelost, podiranje začrtanih življenjskih ciljev in sposobnost spreminjanja načrtov).
3. socialni dejavniki (možnosti finančne podpore in čustvene podpore, ki jo lahko nudijo družinski člani, prijatelji ali sodelavci, družbena in kulturološka gledišča in prepričanja).

Z razumevanjem vseh omenjenih faktorjev bo zdravnik lažje predvidel in obravnaval prizadetost, ki že prehaja čez meje, pogojno označene kot normalne. Stopnja prizadetosti, ki je ni več mogoče dopuščati, ker vpliva na običajno funkcioniranje bolnika, nujno potrebuje vrednotenje, diagnostiko in obravnavo.

Duševna stiska in posledična prisotnost duševnih motenj pri bolnikih s kroničnimi boleznimi zahteva evalvacijo in uporabo farmakoloških, psiholoških in socialnih podpor za lajšanje trpljenja, ki ga namreč nikoli ne smemo razumeti kot “neizogibne” posledice dolgotrajne telesne bolezni.

Bolnika z motnjami razpoloženja najpogosteje zdravimo s kombinacijo zdravilo oziroma psihofarmakoterapije in psihoterapije. Preden načrtujemo zdravljenje, moramo dobiti natančne anamnestične podatke o bolniku, njegovem življenju, okolju, boleznih, predhodnem zdravljenju, o njegovih morebitnih predhodnih depresivnih epizodah, zlorabi alkohola ali drog, družinski obremenjenosti z depresijo in samomorilnostjo, o sočasni prisotnosti drugih stanj, ki povzročajo stres, in prisotnosti sekundarnih (finančnih in poklicnih) posledicah bolezni. Bistven je tudi pomen bolezni za bolnika ter njegovo razumevanje medicinskega stanja, vključno s prognozo.

Literatura

1. Sadock BJ, Kaplan HI. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. CD-rom, 7 th ed. Lippincott Williams & Wilkinss 2000.
2. Streltzer J. Psychiatric aspects of oncology: a review of recent research. *Hosp. Community Psychiatry* 1983;34:716-729.
3. Wells KB, Golding JM and Burnam MA. Psychiatric disorder and limitations in physical functioning in a sample of the Los Angeles general population. *Am. J. Psychiatry* 1988;145:712-717.
4. Hinton J. Psychiatric consultation in fatal illness. *Proc R Soc Med* 1972;65:29-32.
5. Moffic HS and Paykel ES. Depression in medical inpatients. *Brit. J. Psychiat* 1975;126:346-53.
6. Thomas, C, Medden, F, Jehu, D. Psychological effects of stomas: II. Factor influencing outcome. *J Psychosom Res* 1987;31:317-323.
7. Nordin, K, Glimelius, G. Reactions to gastrointestinal cancer - variation in mental adjustment and emotional well-being over time in patients with different prognosis. *Psycho-Oncology* 1998;7:413-423.