

©Borgis

\*Paweł Lampe, Andrzej Grabarczyk, Katarzyna Kuśnierz

## Teoria a realia diagnostyki raka trzustki

### Theoretical and realistic aspects in the diagnosis of pancreatic cancer

Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Paweł Lampe

#### Słowa kluczowe

rak trzustki, diagnostyka, leczenie

#### Key words

pancreatic cancer, diagnosis, treatment

#### Adres/address:

\*Paweł Lampe  
Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu  
Pokarmowego SUM w Katowicach  
ul. Medyków 14, 40-752 Katowice  
tel. +48 (32) 789-42-51  
lampepawel@gmail.com

#### Streszczenie

Pomimo zwiększenia dostępności i poprawy jakości diagnostyki, wprowadzenia nowych technik diagnostycznych i ulepszenia już istniejących, nadal rak trzustki rozpoznawany jest zbyt późno, do leczenia najczęściej zgłaszają się chorzy z zaawansowaną postacią choroby. W przypadku zmian resekcyjnych odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 20%, ale jedynie 10-20% pacjentów diagnozowanych jest na etapie zaawansowania, w którym możliwa jest resekcja guza. W pracy przedstawiono epidemiologię, metody przesiewowe i diagnostyczne, wyniki leczenia raka trzustki. Zwrócono również uwagę na mutacje genetyczne, markery nowotworowe, czynniki predysponujące do rozwoju raka oraz zmiany przedrakowe. Przedstawiono również konsensus ekspertów oraz realia diagnostyki i leczenia raka trzustki w Polsce. Ryzyko powikłań, koszt operacji, konieczne wysokie umiejętności i duże doświadczenie chirurga oraz całego zespołu opiekującego się chorymi po operacjach trzustki powodują, że pacjenci z rakiem trzustki z licznych szpitali kierowani są do wyspecjalizowanych w chirurgii trzustki ośrodków. Zwrócono również uwagę na konieczność utworzenia Centrów Chirurgii Trzustki oraz krajowego rejestru nowotworów trzustki, które poprawią jakość diagnostyki i leczenia chorych z tym nowotworem.

#### Summary

Pancreatic cancer is still characterized by a late diagnosis rate in contradiction to increased access and development of innovative diagnostic methods. Patients tend to be presented for treatment in advanced stages of pancreatic cancer. The 5-year survival rate for pancreatic cancer following radical resection is approximately 20% while in only 10-20% of diagnosed patients radical resection is possible. The study presents epidemiology data, screening and diagnostic methods and also results of pancreatic cancer treatment. The importance of genetic mutations, cancer markers, predisposing factors and pre-cancer lesions in the development of pancreatic cancer was underlined. The need for a consensus panel of experts and realistic diagnostic access to the management of pancreatic cancer was also presented in the study. Patients with diagnosed pancreatic cancer should be referred to specialist pancreatic centers due to high surgical costs, post-operative complications and essential highly experienced surgical and medical personnel in pancreatic cancer management. The study also underlines the need for high profile Pancreatic Surgical Centers and a national registry of diagnosed pancreatic cancer which will improve diagnosis and management of patients.

#### WSTĘP

Zachorowalność na nowotwory złośliwe w naszej populacji systematycznie wzrasta. Ocenia się, że w skali całego świata zapadalność na raka trzustki wynosi około 200 tys. na rok (1). Pomimo zwiększenia dostępności i poprawy jakości diagnostyki, wprowadzenia nowych technik diagnostycznych i ulepszenia już istniejących, nadal rak trzustki rozpoznawany jest zbyt późno, do leczenia najczęściej zgłaszają się chorzy z zaawansowaną postacią choroby.

#### EPIDEMIOLOGIA

W Polsce nowotwory złośliwe stanowią drugą – po chorobach układu krążenia – przyczynę zgonów. W 2011 roku spowodowały ponad 26% zgonów mężczyzn i 23% zgonów kobiet. Szacuje się, że w roku 2011 rozpoznano w Polsce 154 tys. nowych zachorowań na nowotwór złośliwy, do tego 320 tys. chorych żyło z rozpoznaniem złośliwego nowotworu, postawionym w ciągu minionych 5 lat. Nowotwory są też główną przyczyną przedwczesnej umieralności – przed

65. rokiem życia. W strukturze zgonów nowotwory trzustki odpowiadały za 3% zgonów u mężczyzn oraz 5,4% zgonów u kobiet (2). W przypadku nowotworów trzustki największą grupę chorych stanowią pacjenci z zaawansowanym nowotworem, rozpoznany na etapie obecności przerzutów odległych, u których łączny odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 5%, 2 lata przeżywa 8% chorych, a średni czas przeżycia od rozpoznania wynosi 6 miesięcy (3, 4). Pomimo stosowania nowych technik chirurgicznych i nowych sposobów leczenia uzupełniającego rak trzustki nadal rokuje źle. W przypadku zmian resekcyjnych odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 20%, ale jedynie 10-20% pacjentów diagnozowanych jest na takim etapie zaawansowania, że możliwa jest resekcja guza.

## WYNIKI LECZENIA

Badania genetyczne wykazały, że progresja zmian od inicjacji do powstania raka z przerzutami w przypadku raka trzustki trwa 15 lat. Stwarza to, jak się wydaje, dostatecznie dużo czasu, by chorobę rozpoznać wcześniej (4, 5). Postępy minionych dziesięcioleci w medycynie nie przełożyły się na istotną poprawę w leczeniu raka trzustki. 5-letnie przeżycie wzrosło z 2,5% obserwowanych w latach 1975-1979 do 5,6% w latach 1999-2005. Za tą poprawę odpowiadają przede wszystkim postępy w diagnostyce i rozwój badań obrazowych oraz rozwój technik chirurgicznych i poprawa jakości opieki okołoperacyjnej, co przekłada się na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności pooperacyjnej (6). W grupie chorych poddanych pankreatoduodenektomii 5-letni okres przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego osiąga: IA – 31,4% chorych, IB – 27,2%, IIA – 15,7%, IIB – 7,7%, III – 6,8%, IV – 2,8% ( $p < 0,0001$ ) (7). Poprawę wyników leczenia można by uzyskać dzięki diagnozowaniu choroby na wcześniejszym etapie zaawansowania, wtedy jednak przebiega bezobjawowo.

Oceniono, że średni czas życia pacjentów z przypadkowo rozpoznany rakiem gruczołowym trzustki (tomografie komputerowe wykonywane z powodu urazu, krwiomoczu i innych wskazań) wynosił 30 miesięcy, podczas gdy chorzy diagnozowani z powodu objawów żyli średnio 21 miesięcy od rozpoznania. Badanie stanowi dowód, że wcześniejsze rozpoznanie przekłada się na poprawę wyników leczenia (8). **W czasie rozpoznania większość chorych ma obecne przerzuty lub zaawansowanie guza wyklucza resekcję. Stosowana w chemioterapii gemcytabina w ocenie niektórych autorów wydłuża średni czas życia z 3 miesięcy (u nieleczonych) do 6 miesięcy (9, 10). Nowy, przebadany ostatnio schemat chemioterapii – Folifirinox – wydłużył średni czas przeżycia do 11 miesięcy.** Leczenie polega na jednoczesnym podawaniu 5-fluorouracylu, leukoworyny, irinotekanu, oxaliplatyny i gemcytabiny. Terapia wiąże się jednak z licznymi poważnymi efektami ubocznymi (neutropenia, trombocytopenia, neuropatia, biegunki), które stwarzają ryzyko powikłań i obniżają komfort życia (11).

Postępy diagnostyki, zwłaszcza obrazowej, poprawa technik chirurgicznych i opieki okołoperacyjnej oraz wprowadzenie nowych chemioterapeutyków nie przełożyły się na istotną poprawę wyników leczenia raka trzustki. Dlatego uwaga badaczy skupiła się obecnie na próbie ustalenia możliwie wczesnego rozpoznania, w nadziei, że to poprawi wyniki leczenia.

Rak trzustki najczęściej rozpoznawany jest w IV stopniu zaawansowania klinicznego, gdy obecne są już przerzuty odległe. Przerzuty zatem powstają zwykle jeszcze przed wystąpieniem objawów. Przez to w większości przypadków raka trzustki u chorych, u których wydawało się, że przeszli radykalną resekcję, dochodzi do ujawnienia się przerzutów odległych lub wznowy miejscowej. Potwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność między czasem trwania diagnostyki a czasem przeżycia. Najkrócej trwała diagnostyka chorych z dolegliwościami bólowymi, i w tej grupie uzyskano najdłuższe przeżycia. Najdłużej trwała diagnostyka chorych z utratą masy ciała jako wiodącym objawem – w tej grupie uzyskano najkrótsze czasy przeżycia (tab. 1) (12).

**Tabela 1.** Mediana opóźnienia diagnostyki i mediana przeżycia u pacjentów z występującym jednym objawem (95% przedział ufności w nawiasach) (12).

Objaw	Liczba pacjentów	Czas diagnostyki (tygodnie)	Czas przeżycia (miesiące)
Ból	38	4,6 (4,3-5,2)	15,0 (12,5-21,9)
Żółtaczka	21	7,1 (6,7-7,7)	11,1 (10,8-11,7)
Utrata masy ciała	33	12,1 (11,8-12,7)	6,5 (3,4-7,2)

**Pewne nadzieje obok nowych chemioterapeutyków budzi technika nieodwracalnej elektroporacji (ang. *Irreversible Electroporation* – IRE). Pojawiają się pierwsze doniesienia na podstawie oceny niedużych grup chorych z rakiem trzustki poddanych terapii IRE.** Terapia ta nie jest kolejną odmianą termoablacji, ale wykorzystuje specyficzny prąd, przepływający między jednobiegunowymi elektrodami umieszczanymi w guzie. Wyzwalany jest przepływ krótkich impulsów prądu o wysokiej częstotliwości i wysokim napięciu. Powoduje to destabilizację podwójnej lipidowej warstwy błony komórkowej i ułatwia penetrację do wnętrza komórek makromolekuł, takich jak białka czy cząstki leków. Zwiększenie napięcia, czasu trwania i częstotliwości impulsów powoduje nieodwracalne uszkodzenia błony komórkowej, prowadząc do śmierci komórki (13). IRE stosowana w terapii raka trzustki jest bezpieczniejsza od metod termoablacji. Ponieważ działanie nie jest oparte na generowaniu ciepła, IRE nie tylko nie uszkadza przewodu trzustkowego ani tkanki łącznej, ale też nie uszkadza naczyń. Nadaje się do terapii zmian przylegających do naczyń (14). Może stanowić cenne uzupełnienie chemioterapii lub okazać się dobrym leczeniem neoadjuwantowym, skutkującym zmniejszeniem stopnia zaawansowania raka i uzyskaniem możliwości resekcji.

## POTRZEBA BADAŃ PRZESIEWOWYCH

Jak już mówiliśmy, progresja zmian w trzustce od inicjacji do powstania raka z przerzutami trwa około 15 lat. Zmiany genetyczne prowadzą w ciągu około 10 lat do powstania raka trzustki i w ciągu kolejnych 5 lat do wzrostu guza i powstania zmian przerzutowych (4, 5). Badania mówiące o wieloletnim rozwoju i następnie wieloletniej obecności raka trzustki przed powstaniem zmian przerzutowych i przed wystąpieniem objawów sugerują możliwość wczesnej diagnostyki opartej o badania przesiewowe (15).

Możliwość poprawy wyników leczenia i rokowania przez wczesne rozpoznanie stanowi wyzwanie dla współczesnej diagnostyki.

Test przesiewowy powinien być maksymalnie czuły i swoisty, by zapewnić jak największy odsetek wykrytych przypadków na wczesnym etapie zaawansowania oraz jak najmniejszy odsetek wyników fałszywie dodatnich.

Takie testy naraziłyby pacjentów z fałszywie dodatnim wynikiem na olbrzymi stres oraz dalsze, kosztowne i inwazyjne badania.

Aby zmniejszyć koszt badania przesiewowego, jednocześnie zwiększyć liczbę diagnozowanych chorych, można wykonać badanie nie w całej populacji, a w wybranych grupach ryzyka. Wyższe ryzyko zachorowania na raka trzustki obserwuje się u osób starszych, otyłych, palaczy tytoniu, chorych na cukrzycę i na przewlekłe zapalenie trzustki. Podstawowym czynnikiem ryzyka jest wiek pacjenta – 97% przypadków raka trzustki odnotowano po 45. roku życia (6). Rak trzustki częściej występuje u otyłych – otyłość sprzyja także wystąpieniu raka trzustki w młodszym wieku (16). Kolejnym uznanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka trzustki jest palenie tytoniu. Jeżeli pacjent rzucił palenie nawet 10 lat temu, ryzyko zachorowania nadal jest podwyższone (17). Ryzyko rośnie w grupie chorych na cukrzycę (18), przy czym nowo powstała cukrzyca może być objawem raka trzustki (19). Przewlekłe zapalenie trzustki również zwiększa ryzyko rozwoju raka (20).

## MUTACJE W RAKU TRZUSTKI

Opisano wiele zespołów genetycznych, których występowanie zwiększa ryzyko rozwoju raka trzustki.

1. **Zespół HBOC (ang. Hereditary Breast and Ovarian Cancer) spowodowany mutacjami genów BRCA1 i BRCA2.** Mutacje tych genów zwiększają ryzyko rozwoju raka piersi i jajnika, ale także raka trzustki oraz jelita grubego, żołądka, gruczołu krokowego i szyjki macicy (21, 22).
2. **Zespół Lynch (ang. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer – HNPCC) jest przyczyną około 5% wszystkich raków jelita grubego (22).** W przebiegu zespołu występuje rak jelita grubego oraz rak trzonu macicy, jelita cienkiego, dróg moczowych, a czasem także rak jajnika, sutka i trzustki (23). Przyczyną zespołu Lynch są mutacje genów naprawy DNA – *MLH1* i *MSH2* oraz genów *MSH6*, *PMS2* i *EPCAM* (24).
3. **Zespół Peutza-Jeghersa (ang. Peutz-Jeghers Syndrom – PJS) – związany jest z wrodzoną mu-**

tacją genu *STK11/LKB1*, będącego genem supresorowym kinazy serynowej/treoninowej (25).

4. **Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. Familial Adenomatous Polyposis – FAP) – wywołana mutacją genu supresorowego APC.** Daje 100% ryzyka powstania raka grubego jelita. Polipom jelita grubego mogą towarzyszyć złośliwe nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, takie jak glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforme*) lub rdzeniaki (*medulloblastoma*) oraz rak trzustki (26).
5. **FAMMM (ang. Familial Atypical Multiple Mole Melanoma syndrome) – w 38% przypadków zespół powiązany z mutacją genu *p16INK4A* (inaczej genu *CDKN2A* lub *MTS1*), będącego genem supresorowym, związanym z regulacją cyklu komórkowego.** Obecność tej mutacji zwiększa ryzyko raka trzustki, wiąże się też z 60-90% ryzykiem wystąpienia czerniaka złośliwego w wieku 80 lat (24).
6. **Zespół ataksja-teleangiektazja (AT) – chorobę wywołuje mutacja genu *ATM*, który koduje kinazę seronową/treoninową i odgrywa ważną rolę w naprawie DNA.** Mutacja zwiększa ryzyko raka, szczególnie piersi, ale także trzustki (27).
7. **Rodziny rak trzustki (ang. Familial Pancreatic Cancer – FPC) – genetyczna przyczyna nie została jeszcze jednoznacznie określona (28).**
8. **Dziedziczne zapalenie trzustki (ang. Hereditary Pancreatitis) – już w dzieciństwie pojawiają się nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki.** W 80% przypadków za rozwój patologii odpowiada mutacja genu *PRSS1*, który koduje syntezę trypsynogenu. W efekcie dochodzi do przedwczesnej aktywacji trypsynogenu oraz zaburzenia jego inaktywacji, co prowadzi do uszkodzenia trzustki. Jednocześnie współistnieje często mutacja genu *SPINK1*, kodującego inhibitor proteaz serynowych, ważny dla hamowania aktywności trypsyny (29).
9. **Zwyrodnienie torbielowate – mukowiscydoza (ang. Cystic Fibrosis – CF) – obecna jest mutacja genu *CFTR*, kodującego białka kanału chlorkowego.** Przewlekły odczyn zapalny w trzustce zwiększa ryzyko rozwoju raka gruczolowego trzustki (24).

## CZYNNIKI OSOBNICZO ZMIENNE

1. **Palenie tytoniu – nawet 10 lat po rzuceniu palenia pozostaje podwyższone ryzyko zachorowania na raka trzustki (30).** Podczas ekspozycji na dym tytoniowy zawarte w nim kancerogeny wchłaniają się do krwi i z krwią docierają do trzustki, powodując mutacje genów, w tym protoonkogenów (*K-ras*) i genów supresorowych (*p-53*) (17).
2. **Alkohol – wysokoprocentowy alkohol przez udział w powstaniu przewlekłego zapalenia trzustki przyczynia się do zwiększenia ryzyka rozwoju raka trzustki.** Udział w rozwoju przewlekłego zapalenia mają też metabolity etanolu – aldehyd octowy, oraz powstające estry etylowe wolnych kwasów tłuszczowych. Dodatkowo etanol i aldehyd octowy mają działanie kancerogenne (17).

3. **Przewlekłe zapalenie trzustki** – w 60-90% przypadków związane jest z nadużywaniem alkoholu (31). Na podłożu przewlekłego zapalenia skutkiem długotrwałego działania cytokin prozapalnych, jak np. IL-6 i IL-11, może rozwinąć się rak gruczołowy trzustki (32).
4. **Cukrzyca** – nowo powstała cukrzyca typu 2 może być wczesnym objawem raka trzustki. W grupie chorych z rakiem gruczołowym trzustki 25-50% miało rozpoznaną cukrzycę na 1-3 lat przed rozpoznaniem raka trzustki. Następnie z upływem czasu od rozpoznania cukrzyca ryzyko rozpoznania raka trzustki zmniejsza się (33). Po resekcji raka trzustki nowo powstała cukrzyca wycofuje się (34). Ponad 8% przypadków cukrzyca związane jest z przewlekłym zapaleniem trzustki. Cukrzyca powstała skutkiem przewlekłego zapalenia trzustki wiąże się z niedoborem hormonów wysp trzustkowych – insuliny i glukagonu, a także z niedoborem polipeptydu trzustkowego, który działa na receptory insulinowe w wątrobie (35, 36). Powstała skutkiem niedoboru polipeptydu trzustkowego oporność wątroby na działanie insuliny prowadzi do utrzymującego się przewlekłe wzrostu poziomu insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1. To z kolei przekłada się na zmniejszenie apoptozy i nasilenie proliferacji komórkowej, i może przyczynić się do powstania raka gruczołowego trzustki (37). Leczenie Metforminą obniża poziom insuliny, co w istotny sposób zmniejsza ryzyko rozwoju raka trzustki (38).
5. **Cholecystektomia** – zwiększa ryzyko powstania raka gruczołowego trzustki, prawdopodobnie m.in. przez wzrost poziomu cholecystokininy, która stymuluje wzrost komórek trzustki, jednocześnie nasila syntezę drugorzędowych kwasów żółciowych, mogących mieć działanie kancerogenne (39).
6. **Częściowa resekcja żołądka** – wykazano zwiększone ryzyko rozwoju raka gruczołowego trzustki, przy czym ryzyko jest większe po operacji sposobem BII niż po BI. Za przyczyny uważa się: zwiększenie pH soku żołądkowego, co sprzyja rozwojowi bakterii i zwiększa produkcję N-nitrozoamin, obserwowaną po resekcjach BII większą częstość epizodów nawrotowego, ostrego zapalenia trzustki oraz zwiększoną częstość infekcji *Helicobacter pylori* (prawdopodobnie na skutek przewlekłego wzrostu produkcji mediatorów stanu zapalnego) (40).

## ZMIANY PRZEDRAKOWE TRZUSTKI

1. **Trzustkowe nowotwory śródnabłonkowe (ang. *pancreatic intraepithelial neoplasms* – PanINs)** – nieinwazyjne, nieprodukujące śluzu nowotwory śródnabłonkowe, o 3 stopniach atypii komórkowej: PanIN-1, PanIN-2 i PanIN-3 (41, 42). Zmiany te częściej znajduje się w przypadkach raka inwazyjnego trzustki i z rakiem częściej współistnieją zmiany o wyższym stopniu atypii. Obecne są w nich mutacje zazwyczaj stwierdza-

ne w komórkach raka trzustki – powodujące aktywację protoonkogenów (*K-ras*, *HER2*), inaktywację genów supresorowych (*TP53*, *p16/CDKN2A*, *SMAD4/DPC4*, *BRCA1*, *BRCA2*) lub inaktywację genów naprawczych dla DNA (*MLH1*, *MSH2*) (43). Zmiany typu PanINs nie są widoczne na skanach CT (ang. *computed tomography*, tomografia komputerowa) lub MRI (ang. *magnetic resonance imaging*, rezonans magnetyczny), ale z pomocą EUS (ang. *endoscopic ultrasound*, ultrasonografia endoskopowa) można wykryć zrazikowy zanik mięszo trzustki jako zmianę towarzyszącą PanINs lub IPMN (44).

2. **Śluzowe torbielowate nowotwory trzustki (ang. *mucinous cystic neoplasms* – MCNs)** – torbielowate nowotwory wyścielone nabłonkiem produkującym śluz, o zrębie typu jajnikowego, wykrywalne na skanach CT lub MRI (45). W 95% przypadków występują u kobiet, a komórki zrębu często posiadają receptory estrogenowe lub dla progesteronu. W ponad 90% przypadków zajmują ogon lub trzon trzustki. Nie komunikują się z przewodem trzustkowym głównym ani z jego gałęziami. Najczęściej rozpoznawane są między 45. a 50. rokiem życia (46). Śluzowe torbielowate nowotwory trzustki, w których doszło do przemiany złośliwej i obecne są ogniska raka, diagnozuje się u starszych pacjentów i mają większe wymiary. 5-letnie przeżycie dla MCNs sięga 100%, ale dla postaci z ogniskami raka inwazyjnego nie przekracza 50% (46).
3. **Wewnątrzprzewodowe śluzowe torbielowate nowotwory trzustki (ang. *intraductal mucinous cystic neoplasm* – IPMNs)** – torbiele mają kontakt z głównym przewodem trzustkowym (ang. *main duct* – MD-IPMN) lub z jego gałęzią (ang. *branch duct* – BD-IPMN), istnieją też postaci mieszane (ang. *mixed-IPMN*). Wykrywane są w oparciu o skany CT lub MRI (46). Częściej występują u mężczyzn. Lokalizują się przeważnie w głowie trzustki. Rozpoznawane są zwykle około 65. roku życia. Najczęstsze są BD-IPMNs, w 21-41% występują wieloogniskowo. Progresję do ognisk raka inwazyjnego obserwuje się w 11-17% BD-IPMNs, 44-48% MD-IPMNs i w 45% mixed-IPMNs. Przekłada się to na wyniki leczenia operacyjnego: 5-letnie przeżycie osiąga 91% chorych z BD-IPMNs, 65% z MD-IPMNs i 77% z mixed-IPMNs (48).

Badanie, które objęło 851 chorych poddanych operacji z powodu torbielowatego nowotworu trzustki, wykazało, że w grupie operowanych z powodu MCNs lub IPMNs bez ognisk raka inwazyjnego osiągnięto 87% 5-letnich przeżyć, podczas gdy w grupie z obecnymi ogniskami raka inwazyjnego – 62%. Najczęściej rozpoznawane były IPMNs – 38% wszystkich torbielowatych nowotworów. Powikłania pooperacyjne obserwowano u 38% chorych (49). Obecnie nie mamy metod

diagnostycznych pozwalających przewidzieć, która z torbieli nowotworowych trzustki ulegnie w przyszłości przemianie złośliwej.

## ROLA BADAŃ OBRAZOWYCH

Niska zachorowalność na raka trzustki w całej populacji wskazuje na konieczność wykonywania badań przesiewowych w wybranych grupach wysokiego ryzyka. Różni autorzy różnie definiowali grupy ryzyka i uzyskiwali różny odsetek wykrywalności w badaniach przesiewowych – od 1,7 do 50%, przy czym dodatni wynik badania przesiewowego również był różnie definiowany (część autorów za taki rezultat uznawała nie tylko wykrycie raka gruczołowego trzustki, ale również obecność dysplazji, IPMN, PanIN2-3).

Stosowane metody diagnostyczne były takie same: MRI, EUS, EUS-FNA (ang. *fine-needle aspiration*, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa), CT, ERCP (ang. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, endoskopowa cholangiopancreatografia wsteczna) (48). Największą czułością w wykrywaniu małych, torbielowatych zmian w trzustce cechują się MRI i EUS. W obrazowaniu połączeń światła torbieli z przewodem trzustkowym głównym lub jego gałęzią najlepsza jest cholangiopancreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP). Tomografia komputerowa nie ma przewagi diagnostycznej nad MRI i EUS, dodatkowo naraża chorych na niemałą dawkę promieniowania rentgenowskiego (50).

## KONSENSUS EKSPERTÓW

W roku 2010 powstało Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań Przesiewowych w kierunku Raka Trzustki (The International Cancer of the Pancreas Screening Consortium – CAPS), aby pomóc w organizacji badań przesiewowych w kierunku raka trzustki na całym świecie.

Po określeniu podstawowych tematów do dyskusji, Stowarzyszenie zorganizowało w lutym 2011 roku międzynarodową konferencję w Baltimore, USA. Pod przewodnictwem Profesora Canto i Profesora Bruno obradowała grupa 50 ekspertów z 10 krajów, z 4 kontynentów. Obradujący byli ekspertami w takich dziedzinach, jak: epidemiologia, genetyka, gastroenterologia, chirurgia, patomorfologia, radiologia i onkologia. Eksperci zgodzili się co do tego, że dla poprawy wyników leczenia raka trzustki konieczne jest wczesne rozpoznanie. Niezbędne jest opracowanie badania przesiewowego, które pozwoli rozpoznać raka trzustki w zawańsowaniu T1N0M0 i zmiany przedrakowe z obecną dysplazją dużego stopnia (IPMNs, MCNs i PanINs).

Uzgodniono też, które grupy chorych należy poddać badaniom przesiewowym: krewnych pierwszego stopnia chorych na raka trzustki, występującego rodzinnie, przy co najmniej dwóch przypadkach raka trzustki u krewnych pierwszego stopnia, chorych z zespołem Peutz-Jeghersa, pacjentów z zespołem Lyncha (HNPCC), mutacją *BRCA2* i p16 przy co najmniej jednym chorym na raka trzustki krewnym pierwszego stopnia. Nie osiągnięto zgody co do wieku, w którym należy rozpocząć badania przesiewowe i w którym można zakończyć nadzór nad

pacjentem. W opinii ekspertów badania przesiewowe powinny opierać się na EUS i MRI (MRCP), nie na CT ani na ERCP. Ultrasonografia jamy brzusznej (USG) oraz endoskopowa wsteczna cholangiopancreatografia nie są badaniami zalecanymi do wykonania w ramach badań przesiewowych. Nie uzyskano zgodnych opinii co do zastosowania biopsji w EUS dla oceny zmian torbielowatych. Nie jest też jasne, jak długi powinien być czas między badaniami oraz które ze zobrazowanych zmian powinny podlegać resekcji. Zgodnie natomiast uznano, że leczenie chirurgiczne powinno odbywać się w ośrodkach o dużym doświadczeniu w chirurgii trzustki (ang. *high volume centers*), prowadzących w grupach leczonych chorych badania kliniczne (50).

W Polsce w 2011 roku Polski Klub Trzustkowy oraz Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii opublikowały rekomendacje na temat nadzoru onkologicznego oraz zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki.

Chorych z rodzinnym zapaleniem trzustki lub chorych z rodzinnie występującym rakiem trzustki (min. 2 członków rodziny) należy od 40. roku życia poddawać corocznym badaniom EUS i oznaczeniu CA19-9 w surowicy. Pozostali chorzy z przewlekłym zapaleniem trzustki nie muszą być rutynowo badani w kierunku raka trzustki, niemniej każdy przypadek wystąpienia nowych, niepokojących objawów wymaga dokładnej diagnostyki.

Za wskazania do leczenia chirurgicznego uznano: podejrzenie raka trzustki, brak poprawy i nasilone dolegliwości bólowe na leczeniu zachowawczym oraz powikłania przewlekłego zapalenia trzustki nieskutecznie leczone endoskopowo (51).

## MARKERY

**Antygen CA 19-9 jest jedynym biomarkerem raka trzustki oznaczanym w surowicy, aprobowanym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA).** Jako narzędzie do testu przesiewowego nie spełnia jednak oczekiwań – oznaczenie ma zbyt niską czułość (70%) i specyficzność (87%). Opierając się na wynikach badania CA 19-9, na 1000 przebadanych można znaleźć 4 przypadki raka trzustki, z czego 3 już nieresekcyjne w czasie rozpoznania. Większe znaczenie niż w badaniach przesiewowych ma oznaczenie CA 19-9 jako czynnika rokowniczego dla nawrotu po resekcji (52).

Syntaza kwasów tłuszczowych (ang. *fatty acid synthase* – FAS) – enzym katalizujący syntezę kwasu palmitynowego z acetylo- i z malonylokoenzymu A. W dużym stężeniu występuje w komórkach nowotworowych. Kwas palmitynowy jest potrzebny do budowy fosfolipidów błon komórkowych. Szybko proliferujące komórki nowotworowe muszą wytwarzać go w dużej ilości. Zahamowanie aktywności FAS bądź ekspresji genu kodującego FAS powoduje zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych. Wzmoczoną ekspresję genu FAS stwierdzono u ok. 90% pacjentów z rakiem trzustki oraz wewnątrzprzewodowym brodawkowatym

nowotworem śluzowym trzustki. Nadekspresję genu FAS obserwuje się w mało zróżnicowanym raku trzustki. Powiązana jest z nadekspresją p53 i Ki-67.

W przewlekłym zapaleniu trzustki nadekspresja FAS obecna jest tylko u ok. 6% badanych pacjentów. Poziom białka FAS w surowicy mierzony metodą ELISA jest również znacznie wyższy u pacjentów z rakiem trzustki i z wewnątrzprzewodowym brodawkowo-śluzowym nowotworem trzustki niż w grupie kontrolnej. U większości pacjentów obniżał się poziom FAS w surowicy po chirurgicznym usunięciu raka trzustki, co sugerowało, że obecność FAS w surowicy jest ściśle związana z rozwojem nowotworu. Oznaczanie aktywności FAS w surowicy w kombinacji z innymi markerami nowotworowymi może ułatwić wczesne wykrycie raka trzustki. Zahamowanie aktywności FAS bądź ekspresji genu kodującego FAS w raku trzustki może okazać się pomocne w leczeniu (53).

**Nowym, bardzo obiecującym markerem raka trzustki jest plectyna.** W komórkach ssaków buduje szkielet komórki, wiążąc ze sobą mikrofilamenty i mikrotubule, a także wiąże je z obecnymi w błonie komórkowej połączeniami międzykomórkowymi. Jest białkiem obecnym w cytoplazmie komórki, ale w komórkach raka trzustki występuje także w błonie komórkowej jako Plectin-1. Ekspresja Plectin-1 zwiększa się wraz z nasileniem atypii komórek w czasie rozwoju raka trzustki – w zmianach PanIN-1 i PanIN-2 obecna jest od 0 do 3,85%, w PanIN-3 już w 60%. Jest pierwszym biomarkerem, który pozwala wykryć raka trzustki, ognisko przerzutowe, a także zmianę przedinwazyjną PanIN-3. Dzięki sposobom obrazowania opartym o wykrywanie Plectin-1 jest szansa na ulepszenie diagnostyki i dokładną ocenę zaawansowania, a także na wcześniejsze wykrywanie raka trzustki i poprawę wyników leczenia (54).

## REALIA W POLSCE

W Polsce istnieje długi szereg problemów związanych z leczeniem raka trzustki. Dla poprawy wyników

leczenia należy stworzyć program badań przesiewowych. Potrzebne jest przeszkolenie lekarzy rodzinnych, by umieli wyselekcjonować chorych zwiększonego ryzyka i skierować ich do badań. Potrzebne są ośrodki, które będą mogły przeprowadzić badania i skierować wymagających leczenia pacjentów do wybranych Oddziałów Chirurgii.

Aby móc prowadzić badania przesiewowe zgodnie z aktualnym stanem wiedzy i bezpiecznie dla pacjentów, należy zdecydowanie zwiększyć dostępność do MRI i EUS. Potrzebna jest większa dostępność do badań genetycznych.

Ryzyko powikłań, koszt operacji, konieczne wysokie umiejętności i duże doświadczenie chirurga i całego zespołu opiekującego się chorymi po operacjach trzustki powodują, że pacjenci z rakiem trzustki licznych szpitali kierowani są do wyspecjalizowanych w chirurgii trzustki ośrodków. Nawet w dużych ośrodkach („high volume center”) leczenie chirurgiczne wiąże się z dużą liczbą powikłań, co z kolei generuje wysokie koszty.

Należy stworzyć Centra Chirurgii Trzustki – dobrze finansowane i dobrze wyposażone ośrodki, gdzie możliwa będzie szybka diagnostyka i właściwe leczenie chorych na raka trzustki. Miejsca, gdzie będzie można nawiązać współpracę z ośrodkami zagranicznymi i prowadzić badania wielośrodkowe, które dzięki dużej liczbie ocenianych chorych dadzą wiarygodne odpowiedzi na pytania badawcze i pozwolą ustalić optymalne algorytmy diagnostyki i terapii oraz wypracować i wprowadzić nowe, skuteczniejsze metody rozpoznawania i leczenia do praktyki klinicznej. Należy wprowadzić rejestr nowotworów trzustki. Obok realnej wyceny procedur wydaje się niezbędne odrębne finansowanie badań przesiewowych, a także badań patomorfologicznych. To wszystko wymaga bardzo dużej, wieloletniej pracy i nakładów finansowych. Można też nie zmieniać nic – i nadal jedynie co dziesiątemu choremu dawać około 20% szans na przeżycie 5 lat, jeśli w momencie rozpoznania rak trzustki będzie jeszcze resekcyjny.

## PIŚMIENNICTWO

- Celiński K, Mądro A: Postępy w diagnostyce i leczeniu raka trzustki. *Gastroenterologia Polska* 2005; 12(4): 341-346.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Wyd. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2013.
- Gold EB: Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1995; 75(5): 819-843.
- Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ: Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg* 2013 Jan; 257(1): 17-26.
- Yachida S, Jones S, Bozic I et al.: Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467(7319): 1114-1117.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008 Vol. National Cancer Institute; Bethesda, MD: 2011.
- Blilmoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al.: Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007; 110: 738-744.
- Winter JM, Cameron JL, Lillemoe KD et al.: Periampullary and pancreatic incidentaloma: a single institution's experience with an increasingly common diagnosis. *Ann Surg* 2006; 243(5): 673-680, discussion 680-683.
- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al.: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(6): 2403-2413.
- Park JK, Yoon YB, Kim YT et al.: Survival and prognostic factors of unresectable pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(1): 86-91.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al.: Folfirinix versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817-1825.
- Gobbi PG, Bergonzi M, Cornelli M et al.: The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(2): 186-190.
- Moir J, White SA, French JJ et al.: Systematic review of irreversible electroporation in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(12): 1598-1604.
- Martin RC 2nd, McFarland K, Ellis S, Velanovich V: Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2012; 215(3): 361-369.
- Canto MI, Hruban RH: Diagnosis: A step closer to screening for curable pancreatic cancer? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(8): 431-432.

16. Li D, Morris JS, Liu J et al.: Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301(24): 2553-2562.
17. Duell EJ: Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog* 2012; 51: 40-52.
18. Ansary-Moghaddam A, Huxley R, Barzi F et al.: The effect of modifiable risk factors on pancreatic cancer mortality in populations of the Asia-Pacific region. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12): 2435-2440.
19. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al.: Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 504-511.
20. Malka D, Hammel P, Maire F et al.: Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51(6): 849-852.
21. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358-1365.
22. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1453-1456.
23. Lynch HT, Brand RE, Deters CA et al.: Hereditary pancreatic cancer. *Pancreatology* 2001; 1(5): 466-471.
24. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL: Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014; 20(32): 11182-11198.
25. Korsee SE, Peppelenbosch MP, van Veelen W: Targeting LKB1 signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 194-210.
26. Galiatsatos P, Foulkes WD: Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-398.
27. Morrell D, Chase CL, Swift M: Cancers in 44 families with ataxia-teleangiectasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 50: 119-123.
28. Bartsch DK, Gress TM, Langer P: Familial pancreatic cancer – current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 445-453.
29. LaRusch J, Whitcomb DC: Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 467-474.
30. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB: Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-554.
31. Pandolfi SJ, Raraty M: Pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Pancreatology* 2007; 7: 105-111.
32. Gukovsky I, Li N, Todoric J et al.: Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1199-1209.e4.
33. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG et al.: Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95-101.
34. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L et al.: Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1047-1050.
35. Cui Y, Andersen DK: Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: F9-F26.
36. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK: Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas* 2011; 40: 339-335.
37. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S et al.: Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294: 2872-2878.
38. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT et al.: New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620-1625.
39. Lin G, Zeng Z, Wang X et al.: Cholecystectomy and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 59-67.
40. Gong Y, Zhou Q, Zhou Y et al.: Gastrectomy and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1279-1288.
41. Hruban RH, Maitra A, Kern SE, Goggins M: Precursors to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 831-849.
42. Scarlett CJ, Salisbury EL, Biankin AV, Kench J: Precursor lesions in pancreatic cancer: morphological and molecular pathology. *Pathology* 2011; 43: 183-200.
43. Andea A, Sarkar F, Adsay VN: Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003; 16: 996-1006.
44. Brune K, Abe T, Canto M et al.: Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1067-1076.
45. Goh BK, Tan YM, Chung YF et al.: A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. *World J Surg* 2006; 30: 2236-2245.
46. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL et al.: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; 247: 571-579.
47. Vincent A, Herman J, Schulick R et al.: Pancreatic cancer. *Lancet* 2011; 378: 607-620.
48. Crippa S, Fernández-Del Castillo C, Salvia R et al.: Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 213-219.
49. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP et al.: 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012; 152: S4-12.
50. Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al.: International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-347.
51. Żuk K, Czkwianianc E, Degowska M et al.: Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przeł Gastroenterol* 2011; 6(6): 339-352.
52. Fong ZV, Winter JM: Biomarkers in pancreatic cancer: diagnostic, prognostic, and predictive. *Cancer J* 2012; 18: 530-538.
53. Adrych K, Śledziński T, Świerczyński J: Rola syntazy kwasów tłuszczowych w raku trzustki. *Gastroenterol Pol* 2012; 2: 70-76.
54. Bausch D, Thomas S, Mino-Kenudson M et al.: Plectin-1 as a novel biomarker for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2011 Jan 15; 17(2): 302-309.

otrzymano/received: 16.03.2015  
 zaakceptowano/accepted: 15.04.2015