

Najčešće bolesti gušterače

The Most Common Pancreatic Diseases

Davor Štimac

Zavod za gastroenterologiju

Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

KBC Rijeka

51000 Rijeka, Krešimirova 42

Sažetak Akutni i kronični pankreatitis te karcinom gušterače tri su najčešće bolesti gušterače. U ovome preglednom članku prikazani su najvažniji epidemiološki, patofiziološki i etiopatogenetski, ali i klinički, dijagnostički i terapijski elementi navedenih bolesti. U posljednjih desetak godina u pankreatologiji je učinjen velik napredak, a neka od novih otkrića omogućila su da se pristup bolesniku s bolešću gušterače promijeni u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Cilj je ovog članka ponuditi ponajprije liječnicima opće medicine informacije koje se odnose na suvremen pristup bolestima gušterače.

Ključne riječi: akutna upala gušterače, kronična upala gušterače, karcinom gušterače

Summary Acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer are three most frequent pancreatic diseases. This overview provides the most important epidemiologic, pathophysiologic and etiopathogenetic, as well as clinical, diagnostic and therapeutic elements of these diseases. Important advances have been made in pancreatology in the last decade, and some of them have changed the approach to the patient with pancreatic disease in clinical practice. The aim of this paper is to provide practicing doctors with information regarding the current diagnostic and therapeutic approach to pancreatic diseases.

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer

Razvoj pankreatologije i eksperimentalne i kliničke primjetan je ponajprije specijalistima i supspecijalistima koji se tim područjem bave, kao svojim užim interesom. Onima nešto slabije upućenim u problematiku može se činiti da u ovom području nema velikih izazova, jer je akutni pankreatitis i dalje bolest čije teške oblike ne možemo uspješno liječiti ni jednim specifičnim lijekom, nastanak kroničnog pankreatitisa ne možemo spriječiti, a karcinom gušterače ostaje i dalje među tumorima probavnog sustava vodeći po lošoj prognozi, odnosno zakasnjelom prepoznavanju.

Cilj je ovog pregleda ukratko prikazati osnovna saznanja o navedene tri najčešće bolesti gušterače, kako bi svi oni liječnici koji se s njima susreću u svakodnevnom radu ispravnije pristupali ovim bolesnicima i lakše razlučili u kojem trenutku bolesnike moraju uputiti u visokospecijalizirane ustanove, a opet, s druge strane, prepoznali kada se sami mogu i trebaju suočiti s rješavanjem problema koje ovi bolesnici imaju, bilo u kroničnoj fazi bolesti ili u njezinim terminalnim stadijima.

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je upalna bolest gušterače koja se može manifestirati od blagog edema gušterače do potpu-

ne nekroze organa, odnosno od lokalne retroperitonealne upale do sistemnoga višestrukog organskog zatajenja.

Epidemiologija

Incidenција akutnog pankreatitisa varira u široku rasponu od 5 do 80 oboljelih na 100.000 stanovnika na godinu, a u većini europskih zemalja kreće se od 30 do 50/100.000. U posljednjih pedesetak godina incidencija bolesti raste, zbog boljih dijagnostičkih mogućnosti, ali i zbog promijenjenih prehrambenih navika, veće konzumacije alkohola i iatrogenih uzroka. Od stotinu oboljelih približno se u dvadeset razvija teški oblik bolesti, a umire ih približno pet. Najčešće je bolest bilijarne etiologije – češće u žena, a zatim alkoholne etiologije – u muškaraca (1).

Patogeneza

Akutni pankreatitis je bolest koja se razvija u fazama, a obično je pokrenuta nekim inicijalnim događajem, kao što je prolazak kamenca bilijarnim sustavom, abuzus alkohola, izlaganje toksičnom lijeku ili neki drugi pokretač. To uzrokuje brojna intracelularna zbivanja u acinusnim stanicama gušterače i kolokalizaciju digestivnih proenzi-

ma s lizosomskim hidrolazama, što dovodi do aktivacije digestivnih proenzima unutar acinusnih stanica i staničnog oštećenja. Navedeno aktivira niz upalnih čimbenika o kojima ovisi težina akutnog pankreatitisa, odnosno razvoj sistemskih komplikacija, a samim time i težina i prognoza bolesti (2).

Patofiziologija

U početnoj fazi nastanka akutnog pankreatitisa u gušterači se razvijaju mikrocirkulatorne promjene kao što su vazokonstrikcija, kapilarna staza, smanjena saturacija kisikom i progresivna ishemija što uzrokuje povećanu vaskularnu propustljivost i razvoj edema gušterače. Oštećenje acinusnih stanica dovodi do oslobađanja enzima gušterače i slobodnih kisikovih radikala te posljedične migracije leukocita u oštećeno tkivo kao rezultat složene kaskade u kojoj intracelularne athezije molekule (ICAM-1) imaju ključnu ulogu. U ranim fazama akutnog pankreatitisa oslobađaju se elastaze, brojni proupalni citokini kao TNF α , IL-1 β , IL-6 i IL-10 te medijatori kao PAF (*platelet activating factor*) koji nisu povezani s citokinskom kaskadom.

Povećana crijevna propusnost posljedica je promjena u intramukoznom pH koji je povezan s intenzitetom upalnog procesa, kao i intestinalnom ishemijom. Promjene crijevne propusnosti olakšavaju bakterijsku translokaciju u ekstraintestinalni prostor, a poznato je da su u bolesnika s nekrotizirajućim pankreatitisom upravo gram-negativne bakterije odgovorne za pankreatične i peripankreatične nekroze.

Sistemske manifestacije nekrotizirajućeg pankreatitisa izazvane su ulaskom medijatora upale u sistemsku cirkulaciju, pa razvoj sindroma sistemskog upalnog odgovora (SIRS) može voditi u sindrom multiple organske disfunkcije (MODS), što je najčešći uzrok smrti u bolesnika s akutnim pankreatitisom (1, 3).

Etiologija

Najčešći uzrok akutnog pankreatitisa su žučni kamenci, i to pretežito u žena u šestom i sedmom desetljeću života, a drugi uzrok po učestalosti je alkoholna etiologija, češće u muškaraca, pretežito u četvrtom i petom desetljeću života. Postoje i brojni drugi etiološki čimbenici, koji ukupno ne čine više od 20% oboljelih, a pregledno su prikazani na tablici 1 (4).

Klinička slika

Klinička slika ovisi o tome radi li se o blagom akutnom pankreatitisu ili o teškom obliku bolesti, s razvojem komplikacija. Karakteristični simptomi kojima bolest započinje su jaka bol u gornjem dijelu trbuha sa širenjem u leđa, praćena mučninom i povraćanjem. Bolest je često praćena povišenjem temperature, tahikardijom, tahipnejom, abdominalnom distenzijom, subileusom i pleuralnim izljevom. Ekhimoze oko pupka (Cullenov znak) i na slabinama (Grey Turnerov znak) karakteristične su za teške

Tablica 1. Uzroci akutnog pankreatitisa

A. Toksični
1. Kronični alkoholizam
2. Ubod škorpiona
3. Organofosfati
4. Lijekovi
B. Opstruktivni
1. Koledoholitijaza/mikrolitijaza
2. Neoplazme (ampularne ili neoplazme gušterače)
3. Kongenitalne anomalije (pancreas divisum, pancreas anulare)
4. Crvi (askarijaza) ili opstrukcija papile Vateri stranim tijelima
5. Disfunkcija Oddijeva sfinktera
C. Metabolički
1. Hipertrigliceridemija (tipovi I, IV i V)
2. Hiperkalciemija (primarna ili sekundarna)
D. Traumatski
1. Akcidentalni, tupa ozljeda abdomena
2. Iatrogeni, poslije ERCP-a, postoperativni, endoskopska sfinkterotomija
E. Genski/hereditarni
1. Mutacija gena za tripsinogen
2. CFTR-mutacija
3. SPINK-1-mutacija
F. Infektivni
1. Paraziti (askarijaza)
2. Virusi (hepatitis A, B, C, Coxsackievirus B, Echovirus, adenovirusi, CMV, EBV, HIV)
3. Bakterije (<i>Mycoplasma</i> , <i>C. jejuni</i> , leptospiroze, <i>Legionella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium complex</i>)
G. Vaskularni
1. Išemija, hipoperfuzija, embolija
2. Vaskulitis, sistemski lupus eritematosus, periarteritis nodosa, maligna hipertenzija
H. Tropski
I. Idiopatski
J. Drugi (penetrirajući peptički ulkus, Crohnova bolest)

oblike bolesti. Bol kao dominantan simptom traje obično tri do četiri dana, popušta pri savijanju prema naprijed, a pojačava se unosenjem hrane.

Dok se kod blagog pankreatitisa bolest smiruje već u prvom tjednu, teški pankreatitis karakterizira razvoj lokalnih i sistemskih komplikacija. U lokalne ubrajamo pseudociste, nekrozu, fistule i ascites, dok sustavne komplikacije čine infekcija, refrakтерна hipotenzija, akutno zatajenje bubrega, respiratorna insuficijencija, razvoj akutnoga respiratornog distres sindroma (ARDS), srčano zatajenje, gastrointestinalna krvarenja i razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Teški akutni pankreatitis s višestrukim organskim zatajenjem završava smrću.

Dijagnoza

Dijagnoza bolesti postavlja se na osnovi anamnestičkih podataka, kliničke slike te laboratorijske i slikovne dijagnostike. Od laboratorijskih nalaza karakteristično je povišenje amilaza u serumu i urinu, kao i lipaza u serumu. Amilaze u serumu rastu već nakon dva sata, dosežu vršne vrijednosti nakon 48 sati i vraćaju se na normalne vrijednosti nakon tri do pet dana. Visina vrijednosti amilaza ne korelira s težinom bolesti, a one mogu biti povišene i u drugim akutnim zbivanjima u abdomenu. Vrijednosti amilaza tri do pet puta iznad normale, praćene povišenim vrijednostima lipaza i promjenama na gušterači, dokazanim nekom od slikovnih metoda kao što su ultrazvuk (UZ) i kompjuterizirana tomografija (CT) sa sigurnošću potvrđuju dijagnozu akutnog pankreatitisa. Brojni drugi laboratorijski nalazi kao tripsin, kimotripsin, elastaze, fosfolipaze A₂, α₂-makroglobulin, karboksipeptidaze nisu se pokazali korisnijim od amilaza i lipaza te se u kliničkoj praksi rutinski ne rabe. Od slikovnih metoda magnetska rezonancija ne pokazuje bitnih prednosti pred CT-om, a endoskopski UZ pokazao se korisnim u dijagnosticiranju mikrolitijaze, dok je uloga endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije (ERCP-a) ponajprije terapijska (5).

Prognoza težine bolesti

Kako bismo ih mogli pravodobno liječiti na odgovarajući način, vrlo je važno prepoznati bolesnike kod kojih će klinički tijek bolesti biti težak i u kojih će se razviti komplikacije, odnosno organsko zatajenje. Za ranu procjenu težine akutnog pankreatitisa rabimo Ranson, Glasgow ili APACHE II bodovni sustav koji se zasnivaju na kombinaciji kliničkih i laboratorijskih pokazatelja. Senzitivnost i specifičnost ovih bodovnih sustava u procjeni težine akutnog pankreatitisa relativno su niske i ne prelaze 70%, no na žalost boljih prediktora nema (6).

Liječenje

Terapijski pristup ovisi o procjeni radi li se o blažom ili teškom pankreatitisu. U blažom pankreatitisu ključna je suportivna terapija nadoknadom tekućine, analgeticima i obustavom peroralne prehrane tijekom dva do četiri dana. Hospitalizacija takvih bolesnika traje oko tjedan dana, a ako se radi o bilijarnom pankreatitisu, preporučuje im se kolecistektomija.

Teški akutni pankreatitis zahtijeva intenzivno praćenje vitalnih parametara, obilnu nadoknadu tekućine koja može dosezati i do 10 litara na dan, nadoknadu kisika, inotropnu potporu kateholaminima kako bi se spriječilo bubrežno zatajenje i razvoj šoka te nutritivnu potporu koja može biti parenteralna ili, preporučljivije, enteralna preko nazojejunalne sonde, jer se time štiti intestinalna barijera.

Ako je kod pankreatitisa bilijarne etiologije dokazan kame-nac ili mulj u žučnim putovima, endoskopska sfinkterotomija unutar 72 sata od prijma smanjuje broj komplikacija.

Prevenција infekcije u akutnome nekrotičnom pankreatitisu

profilaktičkim davanjem antibiotika značajno smanjuje septičke komplikacije. Upotrebljavaju se antibiotici širokog spektra koji su sposobni postići terapijske koncentracije unutar tkiva gušterače, a među njima prednjači imipenem koji je nužno primjenjivati 14 dana, no rabe se i meropenem te ciprofloksacin. Zbog rizika od gljivičnih infekcija ovi bolesnici trebaju primati i antifungalnu terapiju flukonazolom. Kirurška terapija indicirana je u onih bolesnika kod kojih je unatoč profilaksi došlo do razvoja infekcije pankreatične nekroze, što se dokazuje punkcijom vođenom ultrazvukom ili CT-om. Preporučljivo je da se zahvat čini nakon drugog tjedna od pojave bolesti, a laparoskopski pristup predstavlja alternativu klasičnom kirurškom zahvatu. Od kasnih komplikacija akutnog pankreatitisa pseudociste i apscesi rješavaju se vanjskom ili unutarnjom drenažom, a fistule okretotidom ili kirurški (7, 8).

Kronični pankreatitis

Kronični pankreatitis je upalni proces koji dovodi do progresivnog, ireverzibilnog oštećenja egzokrinog i endokrinog tkiva gušterače s njegovim postupnim zamjenjivanjem vezivnim tkivom. Bolest je lako prepoznati u stadijima kada se razviju komplikacije, no u blažim, pa čak i umjerenim formama često ostaje neprepoznata.

Epidemiologija

Incidencija kroničnog pankreatitisa u razvijenim je zemljama u rasponu od 2 do 23/100.000 stanovnika na godinu, a prevalencija oko 30/100.000. U oko 75% oboljelih etiologija je alkoholna, u 15% idiopatska, dok su preostali uzroci genski, autoimuni, povezani s rekurentnim teškim akutnim pankreatitisom ili opstruktivni. Prosječno se bolest javlja oko 45. godine života, a 3/4 oboljelih su muškarci (9, 10).

Etiopatogeneza

Posljednjih se godina pokazalo da je kronični pankreatitis u etiopatogenetskom smislu oštećenje uvjetovano interakcijom genskih čimbenika s čimbenicima okoline. Whitcomb-ova teorija iz 1999. godine upozorava da za razvoj kroničnog pankreatitisa nije dovoljno samo uzimanje alkohola, koje dovodi do izlaganja acinusnih stanica metaboličkom i oksidativnom stresu uvjetovanom toksičnim produktima metabolizma alkohola. Budući da je kod bolesnika s hereditarnim pankreatitisom potreban različito dug period od rođenja do pojave simptoma, a da se kod samo nekih od bolesnika sa SPINK-1-mutacijom, koju karakterizira gubitak kontrole nad preuranjenom aktivacijom tripsina, ponekad razvija kronični pankreatitis, jasno je da je za razvoj kroničnog pankreatitisa potreban i neki "okidač" u obliku inicijalne epizode akutnog pankreatitisa. Ako kronični stres opstaje (npr. pacijent nastavlja konzumirati alkohol), nastavlja se lučiti proupalni citokini, a stanice koje proizvode kasni protuupalni odgovor luče i TGF β, što rezultira stvaranjem depozita kolagena, fibronektina i ostalih proteina koji dovode do fibroze i kro-

ničnog pankreatitisa. Očigledno više čimbenika kao što su genske mutacije (SPINK1, CFTR) i faktori okoliša (alkohol) utječe na razvoj kroničnog pankreatitisa, no ključan patogenetski moment koji uvjetuje da se kod nekoga razvije kronična bolest jest akutna upala koja klinički i ne mora biti evidentna (11, 12).

Klinička slika

Dominantan simptom je bol u gornjem dijelu abdomena koja se širi pod rebrene lukove i u leđa, pogoršava se uzimanjem hrane, a smanjuje gladovanjem. Pri gubitku egzokrine funkcije od 90% dolazi do malapsorpcije i maldigestije, što se očituje steatorejom, često uz proljeve, azotorejom (malapsorpcijom proteina), deficitom liposolubilnih vitamina (A, D, E i K) i progresivnim gubitkom težine. Endokrina insuficijencija u obliku šećerne bolesti obično se javlja nekoliko godina nakon egzokrine. Od rjeđih simptoma bolest se može manifestirati žuticom, ascitesom, pleuralnim izljevom, poliartritisom.

Dijagnoza

Postavljanje dijagnoze kroničnog pankreatitisa nije jednostavno i obično od prvih simptoma do dijagnoze prođe i oko pet godina. Dijagnoza se uz dobro uzetu anamnezu i fizikalni pregled postavlja na osnovi funkcionalnih testova gušterače, slikovnih metoda i patohistologije.

Egzokrina insuficijencija gušterače može osim u kroničnom pankreatitisu biti poremećena i u drugim bolestima gušterače kao što su cistična fibroza, šećerna bolest ovisna o inzulinu ili tumori gušterače. Funkcija gušterače može se procijeniti na osnovi direktnih metoda koje zahtijevaju duodenalnu intubaciju i preko indirektnih neinvazivnih metoda. Iako još uvijek vrijedi kao zlatni standard, direktni sekretinsko-kolecistokininski test u kliničkoj se praksi rijetko primjenjuje zbog složenosti izvođenja i dijelom se zamjenjuje jednostavnijim endoskopskim testom kod kojeg se pri endoskopiji mjeri koncentracija bikarbonata i enzima gušterače u dvanaesničkom soku. Indirektni testovi sve više zamjenjuju direktne, a dijele se u fekalne i oralne testove. Od fekalnih testova standardno kvantitativno određivanje masti po Van de Kameru se napušta zbog nepraktičnosti, a upotrebljavaju se testovi kojima se u stolici određuje aktivnost kimotripsina i koncentracija elastaza. Koncentracija fekalne elastaze odlično korelira s količinom enzima koji luči egzokrina gušterača, a s obzirom na to da se test temelji na humanim specifičnim monoklonskim protutijelima, nalaz dobiven testom ne interferira s nadomjesnom enzimskom terapijom.

Ultrazvučnim pregledom abdomena mogu se uočiti izraženije promjene na gušterači, no do pojave magnetske rezonancije, CT za procjenu promjena parenhima, a ERCP za promjene na duktalnom sustavu bile su metode izbora u dijagnostici ove bolesti. Endoskopski ultrazvuk (EUZ) pokazao se jednako dobrim kao i ERCP u dijagnosticiranju uznapredovalih stadija bolesti, dok je u ranijim stadijima bolesti kad je duktalni sustav normalan najosjetljivija dia-

gnostička metoda. Magnetska rezonancija omogućava da se u jednom aktu vrlo dobro vizualizira parenhim, ali i da se učini MR kolangiopankreatografija (MRCP), čime se postiže vizualizacija duktalnog sustava na neinvazivan način, pa čak i da se učini S-MRCP odnosno intravenska stimulacija sekretinom kako bi se dobio uvid ne samo u morfološko nego i u funkcionalno stanje gušterače (13, 14).

Histološki i citološki nalazi obično se rabe tek u uznapredovalome kroničnom pankreatitisu, a uzorci se dobivaju nekom od navedenih slikovnih metoda ili tijekom kirurškog zahvata (15).

Klasifikacija

Kronični pankreatitis može se klasificirati na temelju etioloških čimbenika, ali i prema kliničkoj slici (prisutnost, stupanj i razvoj boli), funkcionalnom statusu (stupanj egzokrine i endokrine insuficijencije), stupnju morfoloških promjena uočenih slikovnim metodama (blage, umjerene i teške) te razvoju komplikacija (ciste i pseudociste, s infekcijom i bez nje, apscesi, portalna hipertenzija – uzrokovana trombozom portalne ili lijenalne vene, krvarenje, pseudoaneurizma, ascites, opstrukcije i strikture d. pankreatikusa i/ili koledohusa, duodenalne stenozе, pankreatične fistule, karcinom gušterače).

Liječenje

Liječenje kroničnog pankreatitisa usmjereno je liječenju maldigestije, boli, šećerne bolesti, kao i liječenju komplikacija. Liječenje šećerne bolesti počinje dijetetskim mjerama, a završava inzulinskim pripravcima i predmet je endokrinološke terapije te stoga neće biti predmet razmatranja u ovom tekstu.

Opće je prihvaćeno da se bolesnicima s egzokrinom insuficijencijom pankreasa mora modificirati prehrana i nadomjestiti pankreatični enzimi i vitamini topljivi u mastima. Preporučuje se da bolesnici uz veće obroke primaju 50.000 pa čak i do 80.000 jedinica enzima gušterače.

Liječenje boli, vodećeg simptoma u kroničnom pankreatitisu, započinje alkoholnom apstinencijom, a može biti korisna i enzimaska supstitucija, i to u visokim dozama u trajanju od najmanje osam tjedana. Ipak, osnovna terapija boli je analgetička terapija u tri stupnja prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije. Liječenje počinje neopiodnim analgeticima (paracetamol, metamizol, nesteroidni antiupalni lijekovi), a nastavlja se blagim (tramadol, dihidrokodein) i naposljetku potentnim opioidima (morfij, fentanil) (16). Endoskopsko liječenje boli može se započeti endoskopskom sfinkterotomijom kako bi se oslobodio pristup pankreatičnim vodovima i omogućila ekstrakcija pankreatičnih kamenaca. Ako su kamenci većih dimenzija, zahvatu može prethoditi ESWL (ekstrakorporalna shock wave litotripsija), koja omogućava lakše vađenje fragmentiranih kamenaca. Postavljanje stentova u pankreatične vodove indicirano je ako su se razvila značajna suženja glavnih pankreatičnih vodova. Endoskopske drenaže pan-

kreatičnih vodova u kalcificirajućem pankreatitisu odnosno drenaže pankreatičnih pseudocista, također pacijenta oslobađaju boli. Bol se može smanjiti i tehnikama koje su povezane uz upotrebu EUZ-a, i to blokadom, odnosno neurolizom celijačnog plexusa i rjeđe pankreatikogastrostomijom pod vodstvom EUZ-a (17).

Iako se sve češće bol i komplikacije kroničnog pankreatitisa rješavaju endoskopskim tehnikama, mogu se činiti i kirurške drenaže, a operacija izbora u bolesnika s izraženom boli, stenozama pankreatobilijarnih vodova i dvanaesnika te kompresijom portalne vene je resekcija glave gušterače s očuvanjem dvanaesnika, dok radikalniji zahvati dolaze u obzir samo kod suspektnih malignih tvorbi (18).

Karcinom gušterače

Epidemiologija

Incidencija karcinoma gušterače iznosi u zapadnoeuropskim zemljama 8-12/100.000 stanovnika i postupno raste posljednjih tridesetak godina, tako da je danas karcinom gušterače četvrti malignom po smrtnosti u muškaraca (nakon karcinoma pluća, kolona/rektuma, prostate), a peti u žena (nakon karcinoma dojke, kolona/rektuma, pluća, jajnika/maternice). Incidencija je u muškaraca viša nego u žena, s omjerom od oko 2:1 i raste već iznad četrdesete godine života, s time da u sedmom i osmom desetljeću života prelazi 40/100.000. Porast incidencije tumači se sve duljim životnim vijekom, a u čimbenike rizika pokušavaju se ubrojiti kronični pankreatitis, šećerna bolest, povišena tjelesna težina, smanjena fizička aktivnost, pušenje, način prehrane, kava, alkohol, faktori okoliša i nasljeđivanje. Ipak, kad se pažljivije pročitaju brojne studije koje su objavljene o ovoj temi, teško je uvjeriti se da osim pušenja, koje je odgovorno za oko 25% svih slučajeva karcinoma gušterače, postoje drugi kofaktori koji bi se s većom sigurnošću mogli ubrojiti u čimbenike rizika (19).

Karcinogeneza

Razvoj malignih stanica kod karcinoma gušterače povezan je s disregulacijom važnih signalnih putova što je rezultat molekularnih promjena koje se uočavaju na protoonkogenima i onkogenima, tumorskim supresorskim genima, DNK reparacijskim genima i genima koji kontroliraju apoptozu. Neki geni, odnosno genski produkti mutiraju ili se mijenja njihova ekspresija. To se odnosi na čimbenike rasta i njihove receptore, kao i značajne unutarstanične signalne prijenosnike kao što su protein-serin/treoninkinaze (AKT2), proteini koji vežu gvanin nukleotid (*K-ras*) i nuklearni transkripcijski čimbenici (*c-myc*, *c-fos*). Maligni rast karakteriziraju autonomna kontrola rasta, rezistencija na inhibiciju rasta, rezistencija na apoptozu, angiogeneza i povećana invazivnost i metastaziranje. Najveće se značenje danas pridaje EGFR (*epidermal growth factor receptor*) porodici s njezina četiri homologna transmembranska proteina (HER1-HER4), TGF β (*transforming growth factor*

β) i njegovim receptorima te FGF (*fibroblast growth factor*) i njegovim receptorima. Poznavanje ovih čimbenika rasta važno je ne samo kao potencijal za razvoj testova genetičkog probira u ranoj dijagnostici karcinoma pankreasa već i zbog mogućnosti da predstavljaju specifične ciljeve u farmakoterapiji. *K-ras*-mutacija može biti prvi korak u karcinogenezi gušterače nakon čega slijede mutacije p53 i p16 uključene u regulaciju staničnog ciklusa, kao i mutacije *DPC4/Smad4* koje se javljaju tijekom TGF β inhibitorynog djelovanja. Bez obzira na značajan napredak molekularne biologije nedovoljna specifičnost određenih mutacija (npr. *K-ras*) i njezina prisutnost u primjerice bolesnika s kroničnim pankreatitisom još uvijek otežavaju ranu dijagnozu (20, 21).

Klinička slika

Glavni klinički simptomi karcinoma gušterače jesu gubitak tjelesne težine, bol i žutica. Gubitak tjelesne težine najčešći je simptom i nije povezan s lokalizacijom tumora, no bolesnike obično zabrine tek kada izgube više od 5 ili čak 10 kg. Bol kao drugi najčešći simptom obično je tup, smještena u epigastriju, širi se prema leđima, pojačava se noću, a ponekad popušta u položaju sa savijenim nogama u koljenu i povezana je s invazijom živčanih plexusa u celijačnom području. Žutica se javlja u oko trećine bolesnika, a učestalost joj raste s progresijom bolesti. Karakteristična je za bolesnike s tumorom u glavi gušterače, no može se javiti i kao posljedica metastatskog širenja bolesti u limfne čvorove oko žučnih putova i u jetru. Od znakova, u bolesnika se mogu pojaviti i palpabilni žučni mjehur (Courvoisierov znak), lokalizirana napetost trbušne stijenke, povećana jetra i tromboflebitis, a od nespecifičnih simptoma bolesnici mogu imati mučninu, povraćanje, opću slabost i povremene proljeve.

Dijagnoza

Ključni problem u dijagnostici karcinoma gušterače je nemogućnost rane dijagnostike. Laboratorijski nalazi u toj su fazi bolesti uglavnom normalni ili nespecifični. Kolostatski enzimi su povišeni kod opstrukcije žučnih putova, amilaze su obično normalne ili eventualno blago povišene, a funkcionalni testovi nespecifični u odnosu na kronični pankreatitis.

Najčešće upotrebljavan tumorski biljeg kod adenokarcinoma gušterače je CA-19-9. Na žalost, vrijednosti tog biljega često nisu povišene u bolesnika s lokaliziranim bolešću te je on loš u probiru i obično su visoke vrijednosti uočljivije kod već neresektibilnih tumora. Povišene vrijednosti ovog biljega susreću se i kod kroničnog pankreatitisa, ciroze jetre i akutnog opstruktivnog kolangitisa. Ni genski markeri kao što su *K-ras*-mutacije, p53-mutacije te određivanje telomeraza nisu dovoljno specifični (22, 23).

Slikovna dijagnostika karcinoma gušterače započinje ultrazvukom koji je najjednostavniji i najjeftiniji, no nije pogodan u procjeni resektabilnosti tumora. Stoga se danas u dijagnozi i *stagingu* prednost daje spiralnom CT-u. CT detektira

neresektabilne karcinome u gotovo 100% slučajeva, no pokazalo se da je u predikciji resektabilnih precizan u 70-80%. *Multislice* CT (MSCT) pokazuje mogućnost još boljeg prepoznavanja vaskularne infiltracije. Magnetska rezonancija (MR) u kombinaciji s MRCP-om pruža rezultate slične onima dobivenim CT-om, no ostaje metodom izbora za pacijente s alergijom na jodne kontraste. EUZ omogućava detekciju tumora koji imaju promjer svega 5 mm, a u kombinaciji s pregledom doplerom vrlo je pogodan za uočavanje zahvaćenosti vaskularnih struktura. Osim toga citološka punkcija vođena EUZ-om ili biopsija postavlja konačnu dijagnozu. Razvoj ovih tehnika iz dijagnostičkog je algoritma potpuno istisnuo ERCP (24).

Prije laparotomije danas se preporučuje učiniti još i laparoskopiju, jer se pokazalo da čak 10-20% bolesnika koji imaju prema slikovnim metodama resektabilan tumor posjeduju udaljene metastaze ili lokalnu invaziju što je kontraindikacija za pankreatikoduodenektomiju (25).

Klasifikacija

Dijagnostika je ključna da bismo klasificirali tumor po TNM i AJCC (American Joint Committee on Cancer) klasifikaciji (tablica 2) i na taj način odlučili o terapijskom pristupu bolesniku. Ključne dijagnostičke metode u *stagingu* su CT i EUZ. Značajne su u identifikaciji tumora, ali i procjeni opstrukcije pankreatičnih i žučnih putova te lokalnoj invaziji vaskularnih struktura, celijačnog plexusa, okolnih organa i limfnih čvorova (26).

Tablica 2. A = TNM-klasifikacija karcinoma gušterače
B = AJCC-klasifikacija karcinoma gušterače

A			
Tis: <i>In situ</i> karcinom			
T1: Tumor promjera 2 cm ili manje u bilo kojem smjeru			
T2: Tumor veći od 2 cm bilo kojeg smjera			
T3: Infiltracija peripankreatičnog tkiva, dvanaesnika ili bilijarnog trakta			
T4: Infiltracija želuca, slezene, debelog crijeva ili okolnih krvnih žila			
N0: Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima			
N1a: Jedna metastaza u okolnim limfnim čvorovima			
N1b: Više od jedne metastaze u limfnim čvorovima			
M0: Nema udaljenih metastaza			
M1: Udaljene metastaze			
B			
Stadij 1	T1 ili T2	N0	M0
Stadij 2	T3	N0	M0
Stadij 3	bilo koji T	N1	M0
Stadij 4	bilo koji T	bilo koji N	M1

Prognoza

Karcinom gušterače spada među najagresivnije tumore i procjenjuje se da godišnje u svijetu od njega umire oko 150.000, a u Europi oko 40.000 ljudi. Petogodišnje preživljavanje je od 1 do 5% i nije se značajnije mijenjalo posljednjih godina. Posebno zabrinjava što broj pacijenata koji u trenutku dijagnosticiranja imaju resektabilan tumor ne prelazi 15%, temeljeno na rezultatima većine objavljenih studija. Osim toga, brza progresija tumora i slab odgovor na kemoterapiju i radioterapiju utječu na slabu prognozu. Niski postotak resektabilnosti nakon postavljanja dijagnoze i rani recidivi nakon resekcije dovode do toga da je medijan preživljavanja 10-18 mjeseci (27).

Liječenje

Način liječenja ovisi ponajprije o tome radi li se o resektabilnom ili neresektabilnom karcinomu gušterače. Kod resektabilnog tumora liječenje je kirurško, uz adjuvantnu kemoterapiju, a kod neresektabilnog palijativno s pomoću kirurških zahvata, endoskopije, kemoterapije i radioterapije.

Standardni kirurški zahvat za resektabilni karcinom gušterače je Whippleova pankreatikoduodenektomija koja se sastoji od kompletne resekcije glave gušterače, dvanaesnika, distalnog dijela želuca, duktusa koledohusa i žučnog mjehura te odstranjivanja limfnih čvorova u različitom opsegu ovisno o ekstenzivnosti zahvata. Osim navedene standardne čini se i Whippleova operacija s očuvanjem pilorusa koja održava integritet želuca, a s podjednakim preživljavanjem. Kod karcinoma trupa i repa čini se lijeva pankreatična resekcija kojom se odstranjuju trup i rep gušterače, peripankreatični limfni čvorovi i slezena (28).

Dokazano je da je preživljavanje dulje ako se nakon kirurške resekcije provede i kemoterapija. Standardna adjuvantna kemoterapija danas je 5-fluorouracil i folna kiselina, a rezultati studije koja je u tijeku pokazuju da bi gemcitabin mogao postati novi standard adjuvantne kemoterapije karcinoma gušterače. Kemoradioterapija je uglavnom napuštena, a neoadjuvantna terapija, odnosno davanje kemoterapeutika prije operacije, pokušava se primjenjivati u bolesnika s lokalno uznapredovalim tumorima kako bi se njihov stadij smanjio, ali je broj pacijenata u studijama kod kojih je to praćeno premalen da bi se postavile sigurne indikacije za ove protokole (29).

U trenutku dijagnosticiranja 80% karcinoma gušterače je neresektabilno, a u bolesnika nastaju opstruktivna žutica ili otežano pražnjenje želuca. Od standardnih kirurških zahvata čine se hepatojejunostomija u prvom slučaju i gastrojejunostomija u drugom, i to najčešće kada se tijekom zahvata uoči da je tumor neresektabilan. U pacijenata kod kojih je neresektabilnost dokazana preoperativno prednost se daje palijativnim laparoskopskim zahvatima ili se provodi perkutana transhepatična bilijarna drenaža. Osim toga endoskopskim se putem postavljaju bilijarni stentovi ili stentovi koji omogućavaju prohodnost antruma

želuca i dvanesnika. U palijativnu terapiju ubraja se i medikamentna terapija boli te nadomjesna terapija enzimima gušterače. Standardna palijativna kemoterapija za neresektibilni karcinom gušterače je gemcitabin, a ispituju

se i protokoli kombiniranih kemoterapija, odnosno kemoradioterapija te nove terapije kao što su vakcine, genska terapija, čimbenici antiangiogeneze, inhibitori matriksnih metaloproteinaza (30, 31).

Literatura

1. DOMINGUEZ-MUNOZ JE. Clinical pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons. Oxford: Blackwell Publishing 2005.
2. STEER ML. Frank Brooks memorial lecture: The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17:31-7.
3. AMMORI BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;26:122-9.
4. TRIVEDI CD, PITCHUMONI CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-16.
5. MERKLE EM, GORICH J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2002;12:1979-92.
6. PITCHUMONI CS, PATEL NM, SHAH P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:798-81.
7. GLAZER G, MANN DV. United Kingdom guidelines in the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998;42(Suppl 2): S1-S.
8. UHL W, WARSHAW A, IMRIE C i sur. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;2:565-73.
9. LANKISCH PG, ASSMUS C, MAISONNEUVE P, LOWENFELS AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in defined German population. *Pancreatology* 2002; 2:469-77.
10. TINTO A, LLOYD DA, KANG JY i sur. Acute and chronic pancreatitis-diseases on the rise: a study of hospitals admissions in England 1989/90-1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2097-105.
11. ETEMAD B, WHITCOMB DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
12. WHITCOMB DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999;45:317-22.
13. DEL FRATE C, ZANARDI R, MORTELE K i sur. Advances in imaging for pancreatic disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:140-8.
14. REMER EM, BAKER ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1229-42.
15. MALLERY JS, CENTENO BA, HAHN PF i sur. Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: a comparison of sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc* 2002;56:218-24.
16. KHALID A, WHITCOMB DC. Conservative treatment of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:943-9.
17. DELHAYE M, MATOS C, DEVIERE J. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003;13:717-42.
18. NEALON WH, MATIN S. Analysis of surgical success in preventing recurrent acute exacerbations in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2001;233:793-800.
19. MICHAUD DS, GIOVANNUCCI E, WILLET WC i sur. Dietary meat, dairy products, fat and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003; 157:115-25.
20. WILLIAMS C. Evidence Based Oncology. London: BMJ Publishing Group 2003.
21. IACOBUIO-DONAHUE CA, MAITRA A, OLSEN M i sur. Exploration of global gene expression patterns in pancreatic adenocarcinoma using cDNA microarrays. *Am J Pathol* 2003; 162:1151-62.
22. MU DQ, WANG GE, PENG SJ. P53 protein expression and CA 19-9 values in differential cytologic diagnosis of pancreatic cancer complicated with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9:1815-8.
23. LONGSDON CD, SIMEONE DM, BINKLEY C i sur. Molecular profiling of pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis identifies multiple genes differentially regulated in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003; 63:2649-57.
24. BALCI NC, SEMELKAB RC. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 2001;38:105-12.
25. JIMENEZ RE, WARSHAW AL, RATTNER DW i sur. Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000;135:409-14.
26. AJCC Cancer Staging Manual – sixth edition. New York Berlin Heidelberg: Springer 2002.
27. GHADIRIAN P, LIU G, GALLINGER S i sur. Risk of pancreatic cancer among individuals with a family history of cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 2002;97:807-10.
28. YEO CJ, CAMERON JL, LILLEMOR KD i sur. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355-65.
29. NEOPTOLEMOS J, CUNNINGHAM D, FREISS H i sur. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. *Ann Oncol* 2003;14:675-92.
30. HALLER DG. New perspectives in the management of pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2003;30(Suppl 11):3-10.
31. ROSENBERG L, LIPSETT M. Biotherapeutic approaches to pancreatic cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:319-37.

Vlastitom snagom do cilja

Učinkovito snižava razinu
LDL-kolesterola i triglicerida

Značajno smanjuje rizik za infarkt
miokarda i koronarnu bolest srca

Pakiranja i oblici:

Atorvox® tablete 10 mg: 30 i 60 tableta
Atorvox® tablete 20 mg: 30 i 60 tableta
Atorvox® tablete 40 mg: 30 i 60 tableta

