

A hasnyálmirigy-rák epidemiológiája

Lakatos Gábor dr.¹ ■ Tulassay Zsolt dr.^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A hasnyálmirigy-rák ugyan ritka betegség, jelentős halálozási aránya miatt azonban a daganatos eredetű halálozás gyakori oka. Hatékony szűrőmódszer nem áll rendelkezésre. A hasnyálmirigy-rák döntően az idős emberek betegsége, előfordulása gyakoribb férfiakban, mint nőkben. A daganat gyakorisága változó a különböző országokban, ami a környezeti tényezők fontosságát sejteti a betegség kialakulásának hátterében. A dohányzás a betegség ismert kockázati tényezője, az étrendi tényezők szerepe kisebb jelentőségű. A rák kialakulásának esélyét fokozza továbbá az idült hasnyálmirigy-gyulladás és az elhízás. A cukorbetegség szerepe nem egyértelmű. Számos öröklött csírasejt-mutációt hoztak összefüggésbe a hasnyálmirigy-rák kialakulásával. A legnagyobb kockázatot a hereditár pancreatitis fennállása jelenti, míg a BRCA2 gén eltérései a leggyakoribbak. Úgy tűnik, hogy a genetikai polimorfizmus szerepe a betegség kialakulásában igen jelentős. *Orv. Hetil.*, 2010, *44*, 1816–1822.

Kulcsszavak: hasnyálmirigy-rák, gyakoriság, halálozás, hereditár pancreatitis

The epidemiology of pancreatic cancer

Pancreatic cancer is a relatively uncommon tumor, but even with early diagnosis, mortality rates are high, explaining why this form of cancer has now become a common cause of cancer mortality. There are no screening tests for early detection of pancreatic cancer. It is more common in men than women and is predominantly a disease of elderly people. There is wide variation in the incidence of pancreatic cancer around the world, suggesting that environmental factors are important in the pathogenesis. Smoking is the major known risk factor for pancreatic cancer, while dietary factors seem to be less important. Other possible risk factors include chronic pancreatitis, obesity and type 2 diabetes. Numerous inherited germ line mutations are associated with pancreatic cancer. Of these, hereditary pancreatitis confers the greatest risk, while BRCA2 mutations are the commonest inherited disorder. Polymorphisms in genes that control detoxification of environmental carcinogens and metabolic pathways may alter the risk of pancreatic cancer. *Orv. Hetil.*, 2010, *44*, 1816–1822.

Keywords: pancreatic cancer, mortality, incidence, hereditary pancreatitis

(Beérkezett: 2010. szeptember 13.; elfogadva: 2010. szeptember 27.)

A hasnyálmirigy daganatai ritkák, azonban még korai kórisme esetén is az esetek többségében végzetes kimenetelűek. A daganatos eredetű halálokok közül a hasnyálmirigy-rák a negyedik leggyakoribb a fejlett országokban. Heterogén betegségcsoportról van szó, amely két alapvetően különböző szövettani típust foglal magában: az exokrin ductalis epithelialis adenocarcinómát, továbbá a szigetsejtek neuroendokrin daganatait. Az exokrin és endokrin daganatok biológiai viselkedése, megjelenése, kórlefolysa különbözik, így nem meglepő, hogy epidemiológiai szempontból is eltérnek. Az exokrin rák felelős az esetek több mint 95%-áért, kiemelkedően agresszív viselkedése miatt még a korán felfedezett kisméretű rák túlélési mutatója is igen kedvezőtlen.

A mirigy anatómiai elhelyezkedése miatt a kórisme felállítását nem egyszerű, más daganatoktól (például colorectalis carcinoma, emlőrák) eltérően hatékony szűrőmódszer nem áll rendelkezésre. Az emésztőszervek, az epeutak és a létfontos érkepletek közelsége miatt a sebészeti kezelés lehetőségei korlátozottak.

A mirigy endokrin daganatai a hasnyálmirigy-tumороk kevesebb mint 5%-át teszik ki. A neuroendokrin tumороk kórjósata a hasnyálmirigy-ráknál lényegesen kedvezőbb, még olyan esetben is, amikor a daganat már áttétet képzett.

Közleményünkben az exokrin hasnyálmirigy-rák epidemiológiai vonatkozásait tekintjük át.

Leíró epidemiológia

Globális jelenségek

A XXI. század kezdetén 110 000-re becsülték a hasnyálmirigy-rákos betegek számát. A tumor a 12. leggyakoribb daganat. Az Egyesült Államokban 2009-ben 42 470-re becsülték az újonnan kórismézett esetek számát (*1. táblázat*), Európában nagyságrendileg ezzel megegyező értékkel számolnak, míg Japánban körülbelül 20 000 új esetet jegyeznek évente [1]. Egy, Egyesült Államokban végzett vizsgálat során azt találták, hogy a vizsgált időablakon belül (1977–2001) a betegség incidenciája 11/100 000 fő/év volt, a felfedezés pillanatában az esetek 50%-ánál igazolódott áttét jelenléte [2].

A hasnyálmirigy-rák előfordulása jelentősen különbözik az egyes földrajzi régiókban. A betegség gyakoribb az északi országokban (például Izland, Finnország, az Egyesült Államok északi területei), mint az Egyenlítőhöz közelebb fekvő területeken (Tunézia, Zimbabwe, India) [3]. Japánban megfigyelték, hogy az ország jelentős észak–dél irányú kiterjedésével összefüggően a rák gyakorisága fordítottan arányos a napsugárzás mértékével [4]. A jelenség egyik lehetséges magyarázata az lehet, hogy a kevesebb napfény miatt a D-vitamin szérumszintje alacsonyabb az északi területeken, ami számos daganat, így a hasnyálmirigy-rák kialakulásának kockázatát is fokozza [5].

A daganat előfordulásának időbeli változása nehezen megítélhető kérdés. Elméleti megfontolások alapján, a kórjelző lehetőségek fejlődése, a társadalom öregedése, a dohányzók arányának növekedése alapján a hasnyálmirigy-rák gyakoribbá válása várható. Egy jelentős, az Egyesült Államokban végzett vizsgálat során azt találták, hogy az elmúlt évtizedekben eltérő módon változott az exokrin és az endokrin daganatok gyakorisága [6]. Az 1977–2005 közötti vizsgálati időszakon belül az exokrin tumorok gyakorisága csökkent, ezzel szemben az endokrin daganatoké nőtt. Az eredményeket más munkacsoportok vizsgálatai is alátámasztották az Egyesült Államok mellett Európában is [7, 8].

A legtöbb adat a hasnyálmirigy-fejben elhelyezkedő daganatokkal kapcsolatban áll rendelkezésre, kevesebbet tudunk a testben és farokban kialakuló daganatok előfordulásának változásairól. Gyakran említik, hogy a test és farok rákja általában később kerül felfedezésre, és rosszabb a betegség kimenetele. Egy 1973 és 2002 közötti időszakot vizsgáló, Egyesült Államokban végzett felmérés során azt találták, hogy a feji elhelyezkedésű

daganatok előfordulása nem változott lényegesen a vizsgált időszakban, szemben a test és farok rákjaival, amelyek gyakorisága folyamatosan nőtt [9]. A jelenség oka nem tisztázott. A test és a farok daganatai, a fejben elhelyezkedő rákhoz hasonlóan, gyakoribbak voltak férfiakban és a fekete bőrű lakosságban. Elhelyezkedéstől függetlenül érvényes az, hogy a legtöbb esetet késői, előrehaladott stádiumban fedezik fel, ugyanakkor úgy tűnik, hogy több a korábbi szakban felismert feji elhelyezkedésű rák. Valószínű, hogy a jelenség hátterében az áll, hogy a test és farok tumorai nem okoznak elzáródásos sárgaságot, amely időben felhívhatná a figyelmet a betegségre.

A betegség halálózása 98%, az egyéves túlélés esélye kisebb, mint 20%, az ötéves túlélési arány <5%. A daganat tünetei nem fajlagosak, többnyire előrehaladott stádiumban jelennek meg, a korai felismerésre jelenleg nem áll rendelkezésre hatékony módszer. A gyógyulás egyetlen lehetséges módja az időben elvégzett műtét, amely azonban a betegek csupán 15–20%-ánál kivihető, a műtétet követően a betegek többségében a betegség 1–2 éven belül kiújul [10].

A hasnyálmirigy-rák halálózása az észak-amerikai és óceániai férfi lakosság körében 1975-ig növekedett, azóta enyhe csökkenés figyelhető meg [11]. Az elmúlt időszakban több közlemény számolt be a hasnyálmirigy-fejet érintő rákos betegek túlélésének javulásáról [12, 13]. A korábban említett amerikai tanulmányban a hasnyálmirigy-fejet érintő rákos betegek hároméves túlélése 5,3% volt, szemben a test/farok régió daganatainak 3,4%-os mutatójával. Mind a feji, mind a testet, farkat érintő daganatok túlélése kismértékben javult a vizsgált időszakon belül [9].

Kor

A hasnyálmirigy-rák jellemzően az idős emberek betegsége. Az Egyesült Államokban a betegek átlagos életkora a daganat kórisméje időpontjában 72 év. A legtöbb felnőttkori daganathoz hasonlóan a hasnyálmirigy-rák gyakorisága korfüggő. A betegek mindössze 5–10%-ánál lép fel a daganat 50 évnél fiatalabb korban, többnyire azoknál, akiknél hajlamosító genetikai tényező áll fenn, vagy korábban más daganat miatt részesültek kezelésben (például sugárkezelésben) [14]. A gyakoriság az életkor előrehaladtával párhuzamosan nő, ezért a fejlett országokban a társadalom öregedése miatt a betegség gyakoriságának növekedése várható.

Nem

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a rák előfordulása valamelyest gyakoribb férfiakban, mint nőkben. A betegség kialakulásának valószínűsége az élet során férfiaknál körülbelül 1%, nőknél ennél valamivel kisebb. Úgy tűnik, hogy a nemhez kötődő hormonális

1. táblázat | A hasnyálmirigy-rákkal kórismézett, illetve a betegség következtében elhunyt betegek száma az Egyesült Államokban 2009-ben [39]

	Új esetek		Halálózás			
	Összes	Férfi	Nő	Összes	Férfi	Nő
	42 470	21 050	21 420	35 240	18 030	17 210

2. táblázat | A hasnyálmirigy-rák incidenciája az Egyesült Államok különböző népcsoportjaiban, 2003–2007 (17 földrajzi régió adatai alapján) [40]

Rassz	Incidencia	
	Férfi	Nő
Teljes lakosság	13,3/100 000	10,5/100 000
Fehér	13,2/100 000	10,3/100 000
Fekete	16,7/100 000	14,4/100 000
Ázsiai/csendes-óceáni	10,2/100 000	8,3/100 000
Amerikai indián/alaskai őslakos	10,6/100 000	10,1/100 000
Hispániai	10,9/100 000	10,1/100 000

tényezők nem játszanak lényeges szerepet a hasnyálmirigy-rák kialakulásában [15].

Etnikai különbségek

Jelentős különbség van a hasnyálmirigy-rák előfordulásában a különböző népcsoportok között. Az Egyesült Államokban a fekete bőrű lakosság körében gyakoribb a betegség előfordulása a fehérekkel összevetve (2. táblázat). A maori népcsoportban szintén gyakori a daganat, míg egyes ázsiai országokban viszonylag ritkán fordul elő [16]. Számos tényező (dohányzás, BMI, diabetes mellitus, D-vitamin-hiány) szerepét vizsgálták, az eltérések oka egyelőre nem tisztázott. A dohányzás eltérő gyakorisága mellett fontos szerepe lehet a fajra jellemző genetikai különbségeknek a dohányzással szervezetbe kerülő káros anyagok méregtelenítésének képességében [17]. A D-vitamin feltételezett védő szerepét erősíti az a megfigyelés, hogy a fekete bőrűekben gyakoribb a D-vitamin-hiány.

Kockázati tényezők

Számos környezeti tényezőről ismert, hogy a hasnyálmirigy-rák kialakulásának független kockázati tényezője. A betegség által leginkább (Egyesült Államok, New Orleans, fekete bőrű lakosság) és a legkevésbé (India, Kína) érintett népcsoportok között kilencszeres gyakoriságbeli különbség mutatkozik, amelynek hátterében genetikai tényezők mellett elsősorban életmódbeli különbségek és eltérő környezeti hatások állhatnak. Iker-vizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy a hasnyálmirigy-rák kialakulása kétharmad részben környezeti tényezőkkel függ össze [18].

Dohányzás

A 60-as évek óta ismert az, hogy a dohányzás a hasnyálmirigy-rák kialakulásának egyik legfontosabb kockázati tényezője. A rendelkezésre álló adatok alapján a dohányzás felelős az esetek mintegy 25%-áért. A tüdőrákkal el-

lentétben a dohányfüstben jelen lévő rákkeltő anyagok nem közvetlenül károsítják a hasnyálmirigyet, a káros anyagok a véráram, a duodenumnedv és az epe révén jutnak a célszervbe. A dohányzás kisebb mértékben növeli a hasnyálmirigy-rák kialakulásának kockázatát (2–3-szoros kockázatnövekedés) a tüdőrákhoz (10–15-szörös kockázatnövekedés) képest [19]. A rákkeltő anyagok méregtelenítését a citokrómrendszer és az N-acetil-transzferáz enzim végzik. A rák kialakulásában a védekezőrendszer nem megfelelő működésének kulcsszerepet tulajdonítanak.

A dohányzás dózisfüggően növeli a daganat kialakulásának kockázatát, a terhelt családi kórelőzményű, erős dohányosokban különösen gyakori a betegség [20]. A dohányzás elhagyását követően a rák kialakulásának esélye csökken ugyan, de az alapértéket csak tíz évvel később éri el [21]. A cigaretta mellett a szivar és a szájon át felszívódó, rágható dohánytermékek is emelik a daganat kialakulásának esélyét, ugyanakkor a pipázás nem. A passzív dohányzás csupán igen kis, a lényegességi szintet meg nem haladó mértékben növeli a betegség esélyét.

A dohányzás a XX. században terjedt el, a férfiak körében mintegy 20 évvel korábban, mint a nőkében. Az Egyesült Államokban az 1940-es évek második felében a dohányzók aránya a férfiak között 65% volt, nőknél 41%. A következő húsz évben a férfiaknál az arány csökkenni kezdett, a nőknél nem változott lényegesen. Csak a 70-es években kezdődött el a dohányzó nők arányának lassú csökkenése, és mivel a férfiakban az arány tovább csökkent, 2000-ben nem volt lényeges különbség a dohányzás arányában a két nem között (26%). Ezek a változások lényegesen hozzájárulhattak a hasnyálmirigy-rák előfordulásának időbeli változásaihoz.

Étrend

Az egyes országok között tapasztalt többszörös gyakoriságbeli különbségek étrendi tényezők szerepét sejtetik a rák kialakulásában. A kérdés vizsgálata módszertani okok miatt rendkívül nehéz, összességében az étrendi tényezők szerepét vizsgáló tanulmányok eredményei el-
lentmondásosak.

Korábban feltételezték, hogy a zöldségben és gyümölcsben gazdag étkezés csökkenti a rák kialakulásának esélyét. A növényi táplálék gazdag flavinoid antioxidánsokban, azonban ezek védő szerepe a rendelkezésre álló adatok alapján nem egyértelmű. Egy jelentős létszámú (125 000 fő) népességet célzó tanulmányban nem találtak különbséget a hasnyálmirigy-rák gyakoriságában azok között, akik zöldségben és gyümölcsben gazdagon étkeztek, illetve akik a „nyugati étrendet” (sok állati fehérje és zsír bevitel) részesítették előnyben [22].

Nem tisztázott az sem, hogy a folsavbevitel csökkenti-e a rák kialakulásának esélyét. A fejlett országokban a lakosság jelentős része szed különböző vitamintartalmú készítményeket. Különösen dohányosokban számoltak be enyhe védőhatásról, azonban az eredmé-

nyek nem egyértelműek [23]. A D-vitamin hatásának értékelése nehéz, bizonyos tanulmányokban kedvező hatásúnak találták a D-vitamin-bevitelt és az így elért emelkedett 25-hidroxi-D-vitamin-szérumszintet a hasnyálmirigy-rák megelőzése szempontjából [24].

A metionin húsban és halakban megtalálható kéntartalmú aminosav, számos tanulmányban vizsgálták hatását a rák kialakulásának kockázatára. Elképzelhető, hogy a metionin, esetleg más tápanyagokkal kölcsönhatásban, csökkenti a daganat kialakulásának esélyét.

Az alkohol számos daganat (nyelőcső, máj daganatai) kialakulásában meghatározó szerepű, ugyanakkor úgy tűnik, hogy a hasnyálmirigy-rák előidézésében nem játszik lényeges szerepet. A kérdést vizsgáló tanulmányok nem vagy csupán igen gyenge összefüggéseket találtak. A hosszú idejű, jelentős mértékű alkoholfogyasztás idült hasnyálmirigy-gyulladást okozhat, ami a rák kialakulásának ismert kockázati tényezője.

A kávéfogyasztást hosszú ideig összefüggésbe hozták a hasnyálmirigy-rák fokozott kockázatával, az elvégzett vizsgálatok azonban nem igazolták a feltételezett kapcsolatot [25]. Korábbi vizsgálatokkal ellentétben egy újabb kanadai tanulmányban azt találták, hogy összefüggés van a bevitt koffeintartalmú italok (nem csupán kávé) mennyisége és a rák kialakulásának esélye között [26].

Elhízás

Vitatott kérdés, hogy a fokozott kalóriabevitel és az elhízás elősegítik-e a hasnyálmirigy-rák kialakulását. Úgy tűnik, hogy a szénhidrátok túlzott bevitel önmagában nem növeli a daganat fellépésének esélyét, ugyanakkor a fokozott fehérjebevitel igen [27]. Két jelentős metaanalízisben azt találták, hogy az emelkedett BMI a hasnyálmirigy-rák fokozott kockázatával járt [28, 29]. Összefüggést mutattak ki a fiatal felnőttkori elhízás és a daganat korábbi (2–6 évvel) megjelenése között, az időskori elhízás ugyanakkor a rák kedvezőtlenebb túléléséhez vezet [30]. Számos vizsgálatban számoltak be arról, hogy az elhízás férfiak esetén valamelyest nagyobb kockázatot jelent a daganat kialakulása szempontjából, mint nőkben [31].

Az elhízás kóros szénhidrát-anyagcserére, 2-es típusú diabetes mellitus kialakulására hajlamosít. A fejlett országokban az elmúlt években jelentősen nőtt a túlsúlyosak aránya. Míg Angliában 1980-ban 10%-nál kevesebb elhízott egyént jegyeztek, 2003-ban közel 25% volt az arány. Ezzel egy időben nőtt a cukorbetegek száma is. A fenti jelenségek befolyásolhatják a hasnyálmirigy-daganat jövőbeli előfordulását.

Testmozgás

A fizikai aktivitással kapcsolatos eredmények igen elmentmondásosak. Számos, a feltételezett védőhatást alátámasztó és annak ellentmondó adat ismert.

A hasnyálmirigy jóindulatú betegségei

Az emésztőrendszerben számos példa ismert olyan, egy adott szervet érintő „jóindulatú” betegségekre, amely hajlamosít daganat kialakulására. A nyelőcső-nyálkahártya gyulladása a nyelőcsőrák, a gyomornyálkahártyaé a gyomorrák, a hepatitis a májrák kialakulását segíti elő. A betegség évekkkel, évtizedekkel megelőzheti a daganat kialakulását. Ésszerű feltételezés, hogy más szervekhez hasonlóan a hasnyálmirigyben is létezik olyan hosszú ideig fennálló betegség, amelynek talaján a rák idővel kialakul.

Az idült hasnyálmirigy-gyulladásnak számos kiváltó tényezője ismert, a fejlett országokban leggyakrabban a jelentős mértékű alkoholfogyasztás vezet a betegség kialakulásához. Idült gyulladásra hajlamosak azok, akik körülbelül 20 éven át napi 6 vagy több egységnyi alkoholt fogyasztanak. Számos vizsgálat igazolta, hogy a krónikus pancreatitis hasnyálmirigy-rák kialakulására hajlamosít. Egy nagy esetszámú retrospektív vizsgálatban azt találták, hogy 14-szer nagyobb volt a rák kialakulásának kockázata azokban, akik legalább 5 éve szenvedtek idült pancreatitisben [32]. Különösen szoros a kapcsolat az autoszomális öröklődésű hereditár pancreatitis és a rák kialakulásának kockázata között. A ritka betegség gyermek- vagy fiatal felnőttkorban kezdődik, a daganat kialakulásának kumulatív kockázata a betegek élete során 40% [33].

A krónikus pancreatitis összességében ritka betegség, incidenciája kevesebb mint 10/100 000. A rák kialakulásának esélye 20 éve fennálló betegség esetén körülbelül 5%, az arányok alapján megállapítható, hogy a krónikus pancreatitis nem a legfőbb oka a hasnyálmirigy-daganat fellépésének.

A diabetes mellitus gyakori betegség, előfordulási aránya 5–10%. Összefüggést találtak a betegség fennállása és a hasnyálmirigy-rák kialakulása között. Egy 9200, hasnyálmirigy-daganatban szenvedő beteg adatait elemző tanulmányban azt találták, hogy a régóta (több mint 5 éve) fennálló cukorbetegség mérsékelten fokozta a daganat kialakulásának esélyét [34]. A rák kockázata nagyobb volt azokban, akiknél a diabetes 5 évnél rövidebb ideje állt fenn. A megfigyelés rávilágít arra, hogy rendkívül nehéz megítélni a cukorbetegség oki szerepét a rák kialakulásában. A hasnyálmirigy-daganatos betegek harmadában ugyanis korai tünetként cukorbetegség jelentkezik.

Vizsgálták a cukorbetegségben alkalmazott gyógyszerek hatását is a daganat kialakulására. Metformin esetén kisebb, inzulin és inzulinanalógok esetén növekedett kockázatról számoltak be [35].

Fertőző betegségek

Számos vírus (mumpsz, HIV, Coxsackie, varicella), baktérium (Salmonella, Campylobacter) és parazita szerepét vizsgálták a hasnyálmirigy-rák kialakulásában. Egye-

lőre nem áll rendelkezésre bizonyító értékű adat bármely kórokozó hasnyálmirigy-daganat kialakulását elősegítő hatásáról.

A gyomorrák kialakulásában játszott kiemelt szerepe miatt a *Helicobacter pylori* szerepét is vizsgálták a hasnyálmirigyakkal kapcsolatban. További vizsgálatok szükségesek a baktérium szerepének tisztázására.

Genetikai fogékonyság

A hasnyálmirigy-daganat kialakulására hajlamosítanak bizonyos gének öröklött mutációi. A legjelentősebb csírasedtét érintő mutáció a BRCA2 gén eltérése, amely az emlő- és a petefészek-daganatok mellett a hasnyálmirigy- és a prosztatarák kialakulásában is szerepet játszik. A csírasedt-mutációk különböző családi halmozódású szindrómák formájában jelennek meg (3. táblázat). Említést érdemel az autoszomális domináns öröklődésű hereditár pancreatitis, amelyre jellemző a családban halmozottan jelentkező visszatérő hasnyálmirigy-gyulladás, amelyek következményeként idült pancreatitis alakul ki. Hereditár pancreatitisben jelentősen fokozott a rák kialakulásának esélye. A betegség hátterében a PRSS1, PRSS2, SPINK1 és CTRC gének mutációját írták le.

Számos rendellenességet leírtak a hasnyálmirigyakkal összefüggésben, ezek azonban mindössze az esetek 5–10%-áért tehetőek felelőssé. A gyakoribb, sporadikus esetek hátterében szerzett mutációk vagy génpolimorfizmusok állnak.

A spontán vagy környezeti tényezők hatására végbemenő mutációk daganatot okozhatnak. A KRAS, CDKN2A, TP53 és SMAD4 gének mutációja befolyásolja a sejtciklus szabályozását, a sejtek túlélését, invázióját és áttétképző tulajdonságát, ezáltal kulcsszerepük

3. táblázat | Hasnyálmirigyakkal fokozott kockázattal járó csírasedtbetegségek

Betegség	Érintett gén (kromoszóma)
<i>Nagyon fokozott kockázat</i>	
Familiáris atipikus multiplex mole melanoma szindróma [41]	CDKN2A (9p21)
Hereditár pancreatitis [42]	PRSS1, PRSS2, SPINK1, CTRC (7q35, 5q32, 1p36.21)
Peutz–Jeghers-szindróma [43]	STK11 (19p13.3)
Familiáris hasnyálmirigyakkal [44]	PALLD (4q32.3)
<i>Magas/közepes kockázat</i>	
Cisztás fibrosis [45]	CFTR (7q31.2)
Fanconi-anaemia, familiáris emlő- és petefészekrák	BRCA2 (13q12.3) [46]
Familiáris adenomatous polyposis [47]	APC (5q21-q22)
Li–Fraumeni-szindróma [48]	TP53 (17p13.1)
Lynch-szindróma [49]	MSH2, MLH1 (2p22-p21, 3p21.3)

van a hasnyálmirigyakkal kialakulásában [36]. A KRAS2 onkogén aktiváló mutációja a hasnyálmirigyakkal 90–95%-ban kimutatható.

Úgy tűnik, hogy a daganat kialakulásában a legjelentősebb szerepe a különböző genetikai polimorfizmusoknak lehet. Elsősorban az anyagcsereutak és a DNS-károsodás javításában szerepet játszó gének polimorfizmusai kiemelt jelentőségűek hasnyálmirigyakkal kialakulása szempontjából. A kérdés egyelőre nem tisztázott, intenzív kutatómunka folyik a részletek megválaszolására.

Jelenleg nem ismert olyan genetikai eltérés, amelynek szűrővizsgálat során történő kimutatása segítséget nyújthat a hasnyálmirigyakkal kialakulásának megelőzésében.

Megelőzés

Gyógyszerek

Ismert tény, hogy az acetilszalicilsav és a különböző nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) készítmények csökkentik bizonyos rosszindulatú betegségek kialakulását. A szerek hasnyálmirigyakkal kialakulását befolyásoló hatására vonatkozó eredmények ellentmondásosak. A legtöbb adat az acetilszalicilsavval kapcsolatban ismert, a tanulmányok egy részében védőhatást írtak le a daganattal szemben, a másik részében nem találtak összefüggést a gyógyszer szedése és a rák kialakulásának esélye között. Egy gyógyszerfelírásokon alapuló adatbázist vizsgáló tanulmányban azt találták, hogy az acetilszalicilsav és az NSAID-ok szedése a hasnyálmirigyakkal fokozott kockázattal járt [37].

A koleszterinszint-csökkentő statinokról szintén feltételezték, hogy kemoprotektív hatásúak hasnyálmirigyakkal szemben. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a feltevést.

Allergia

Számos vizsgálatban igazolták, hogy az allergiában szenvedők esélye hasnyálmirigyakkal kialakulása szempontjából kisebb a nem allergiás népességgel összevetve [38]. A jelenség hátterében az állhat, hogy az allergiások túlműködő immunrendszere hatékonyabb védelmet biztosít a daganat kialakulásával szemben. A daganat elleni védőhatásban a T-sejtek játszanak kulcsszerepet, és éppen ezek működése érintett a legtöbb allergiás betegségben.

Következtetések

A hasnyálmirigy daganatai között exokrin és endokrin típust különböztetnek meg. A tumorok 95%-át az exokrin rák teszi ki, amelynek viselkedése igen agresszív, még korai kórisme esetén is az esetek többségében végzetes kimenetelű. A hasnyálmirigyakkal a daganateredetű

halálokok közül a negyedik leggyakoribb a fejlett országokban. A neuroendokrin tumorok jóval ritkábbak, ezek kórjósolata kedvezőbb.

A hasnyálmirigy-rák incidenciája 11/100 000 fő/év, az Egyesült Államokban 2009-ben 42 470 új esetet kórisméztek. A felfedezés pillanatában az esetek felénél igazolódik áttét. A hasnyálmirigy-daganatok gyakoriságának időbeli változása függ a tumor szövettani típusától, az elmúlt évtizedekben az exokrin rák gyakorisága csökkent, ezzel szemben a neuroendokrin daganatoké nőtt.

A betegség halálózása 98%, az egyéves túlélés esélye kisebb, mint 20%, az öt éves túlélési arány <5%. A gyógyulás egyetlen lehetséges módja az időben elvégzett műtét, amely azonban a betegek csupán 15–20%-ánál kivihető, a műtétet követően a betegek többségében a betegség 1–2 éven belül kiújul.

A hasnyálmirigy-rák jellemzően az idős emberek betegsége, a betegek átlagéletkora a daganat kórisméje időpontjában 72 év. A rák előfordulása gyakoribb férfiakban, mint nőkben, és a különböző népcsoportok gyakorisága is eltérő.

Számos környezeti tényezőről ismert, hogy a hasnyálmirigy-rák kialakulásának független kockázati tényezője. A dohányzás dózisfüggően növeli a daganat kialakulásának kockázatát. Számos tanulmányban vizsgálták az étrendi tényezők szerepét a betegség kialakulásában, ezek eredményei ellentmondásosak.

Az emelkedett BMI a hasnyálmirigy-rák fokozott kockázatával jár, különösen férfiakban. A fiatal felnőttkori elhízás a betegség korábbi megjelenésével függ össze.

Számos szervhez hasonlóan a hasnyálmirigynek is ismert olyan betegsége, amely rák kialakulására hajlamosít. Vizsgálatok igazolták, hogy az idült hasnyálmirigy-gyulladás növeli a betegség kialakulásának esélyét, fontos azonban megjegyezni, hogy nem a krónikus pancreatitis a rák fő kiváltó oka. A cukorbetegség szerepének megítélése a hasnyálmirigy-rák kialakulásában nehéz, mivel a daganatos betegek harmadában korai tünetként cukorbetegség jelentkezik.

Bizonyos gének öröklött mutációi hasnyálmirigy-daganat kialakulására hajlamosítanak. A legjelentősebb csírasejtet érintő mutáció a BRCA2 gén eltérése. Az öröklött génmutációk azonban mindössze az esetek 5–10%-áért tehetőek felelőssé. A gyakoribb, sporadikus esetek hátterében szerzett mutációk vagy génpolimorfizmusok állnak. Jelenleg nem ismert olyan genetikai eltérés, amelynek szűrővizsgálat során történő kimutatása segítséget nyújthat a hasnyálmirigy-rák kialakulásának megelőzésében.

Irodalom

- [1] Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P.: Risk factors for pancreatic cancer. *J. Cell. Biochem.*, 2005, 95, 649–656.
- [2] Shaib, Y. H., Davila, J. A., El-Serag, H. B.: The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 24, 87–94.

- [3] Curado, M. P., Edwards, B. K., Shin, H. R. és mtsai (eds): Cancer incidence in five continents. Vol. 9 (IARC Scientific publications, No 160.), Lyon, 2007.
- [4] Kinoshita, S., Wagatsuma, Y., Okada, M.: Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. *Int. J. Health Geogr.*, 2007, 6, 34.
- [5] Giavanucci, E., Liu, Y., Rimm, E. B. és mtsai: Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98, 451–459.
- [6] Zhou, J., Enewold, L., Stojadinovic, A. és mtsai: Incidence rates of exocrine and endocrine pancreatic cancers in the United States. *Cancer Causes Control.*, 2010, 21, 853–861.
- [7] Zhang, J., Dhakal, L., Yan, H. és mtsai: Trends in pancreatic cancer incidence in nine SEER cancer registries, 1973–2002. *Ann. Oncol.*, 2007, 18, 1268–1279.
- [8] Lepage, C., Bouvier, A. M., Phelip, J. M. és mtsai: Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*, 2004, 53, 549–553.
- [9] Melvin, K. L., Jessica, A. D., Yasser, H. S.: Incidence and survival of pancreatic head and body and tail cancers: a population-based study in the United States. *Pancreas*, 2010, 39, 458–462.
- [10] Karpoff, H. M., Klimstra, D. S., Brennan, M. F. és mtsai: Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch. Surg.*, 2001, 136, 44–47.
- [11] Sahmoun, A. E., D'Agostino, R. A. Jr., Bell, R. A. és mtsai: International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955–1998. *Eur. J. Epidemiol.*, 2003, 18, 801–816.
- [12] Govindarajan, A., Tan, J. C., Baxter, N. N. és mtsai: Variations in surgical treatment and outcomes of patients with pancreatic cancer: a population-based study. *Ann. Surg. Oncol.*, 2008, 15, 175–185.
- [13] Baxter, N. N., Whitson, B. A., Tuttle, T. M.: Trends in the treatment and outcome of pancreatic cancer in the United States. *Ann. Surg. Oncol.*, 2007, 14, 1320–1326.
- [14] Raimondi, S., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B.: Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, 6, 699–708.
- [15] Wahl, M. M., Shah, N., Schrock, C. E. és mtsai: Reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women: a review of the literature. *Ann. Epidemiol.*, 2009, 19, 103–111.
- [16] Horner, M. J., Ries, L. A. G., Krapcho, M. és mtsai: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. National Cancer Institute (online), http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006 (2009).
- [17] Muscat, J. E., Djordjevic, M. V., Colosimo, S. és mtsai: Racial differences in exposure and glucuronidation of the tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). *Cancer*, 2005, 103, 1420–1426.
- [18] Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K. és mtsai: Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 78–85.
- [19] Silverman, D. T., Dunn, J. A., Hoover, R. N. és mtsai: Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994, 86, 1510–1516.
- [20] Doll, R., Peto, R., Wheatley, K. és mtsai: Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br. Med. J.*, 1994, 309, 901–911.
- [21] Iodice, S., Gandini, S., Maisonneuve, P. és mtsai: Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2008, 393, 535–545.
- [22] Michaud, D. S., Skinner, H. G., Wu, K. és mtsai: Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97, 518–524.
- [23] Larsson, S. C., Hakansson, N., Giovannucci, E. és mtsai: Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98, 407–413.

- [24] Grant, W. B., Mohr, S. B.: Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann. Epidemiol.*, 2009, 19, 446–454.
- [25] Michaud, D. S., Giovannucci, E., Willett, W. C. és mtsai: Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2001, 10, 429–437.
- [26] Anderson, L. N., Cotterchio, M., Gallinger, S.: Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control.*, 2009, 20, 825–834.
- [27] Gnagnarella, P., Gandini, S., La Vecchia, C. és mtsai: Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87, 970–977.
- [28] Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M. és mtsai: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, 371, 569–578.
- [29] Larsson, S. C., Orsini, N., Wolk, A.: Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer*, 2007, 120, 1993–1998.
- [30] Li, D., Morris, J. S., Liu, J. és mtsai: Body mass index and risk, age of onset, and survival of patients with pancreatic cancer. *JAMA*, 2009, 301, 2553–2562.
- [31] Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. és mtsai: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1625–1638.
- [32] Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Whitcomb, D. C. et al., *International Pancreatitis Study Group*: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1433–1437.
- [33] Howes, N., Lerch, M. M., Greenhalf, W. és mtsai: Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 2, 252–261.
- [34] Huxley, R., Ansary-Moghaddam, A., Berrington de González, A. és mtsai: Type-II diabetes and pancreatic cancer: a metaanalysis of 36 studies. *Br. J. Cancer*, 2005, 92, 2076–2083.
- [35] Li, D., Yeung, S. C., Hassan, M. M. és mtsai: Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2009, 137, 482–488.
- [36] Maitra, A., Hruban, R. H.: Pancreatic cancer. *Ann. Rev. Pathol.*, 2008, 3, 157–188.
- [37] Langman, M. J., Cheng, K. K., Gilman, E. A. és mtsai: Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *Br. Med. J.*, 2000, 320, 1642–1646.
- [38] Gandini, S., Lowenfels, A. B., Jaffèe, E. M. és mtsai: Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, 14, 1908–1916.
- [39] *American Cancer Society*: Cancer facts and figures 2009, <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/500809webpdf.pdf>
- [40] Altekruse, S. F., Kosary, C. L., Krapcho, M. és mtsai (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
- [41] Vasen, H. F., Gruis, N. A., Frants, R. R. és mtsai: Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of 16p (p16-Leiden). *Int. J. Cancer*, 2000, 87, 809–811.
- [42] Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., DiMagno, E. P. és mtsai: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International hereditary pancreatitis study group. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, 89, 442–446.
- [43] Su, G. H., Hruban, R. H., Bansal, R. K. és mtsai: Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz–Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am. J. Pathol.*, 1999, 154, 1835–1840.
- [44] Pogue-Geile, K. L., Chen, R., Bronner, M. P. és mtsai: Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. *PLoS Med.*, 2006, 3, e516.
- [45] Maisonneuve, P., FitzSimmons, S. C., Neglia, J. P. és mtsai: Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, 381–387.
- [46] Couch, F. J., Johnson, M. R., Rabe, K. G. és mtsai: The prevalence of BRCA2 mutation in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2007, 16, 342–346.
- [47] Efthimiou, E., Crnogorac-Jurcovic, T., Lemoine, N. R. és mtsai: Inherited predisposition to pancreatic cancer. *Gut*, 2001, 48, 143–147.
- [48] Kleibues, P., Schauble, B., zur Hausen, A. és mtsai: Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am. J. Pathol.*, 1997, 150, 1–13.
- [49] Geary, J., Sasieni, P., Houlston, R. és mtsai: Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam. Cancer*, 2008, 7, 163–172.

(Lakatos Gábor dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: lakgab@yahoo.com)

Orvosi kutatások adatainak statisztikai elemzéséhez, értelmezéséhez kínálok segítséget.

További részletek a <http://www.mathj.freeweb.hu> honlapon található.