

Barbara Włodarczyk, Ewa Matecka-Panas

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Nowości z zakresu chorób trzustki przedstawione na Konferencji Naukowej Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego „Digestive Disease Week 2016” w San Diego

New research on pancreatic diseases at the Scientific Conference of the American Society of Gastroenterology “Digestive Disease Week 2016” in San Diego

Streszczenie

Choroby trzustki dotyczą coraz szerszej grupy pacjentów lekarza POZ. Wstępna diagnostyka oraz wczesne wykrycie ostrego zapalenia trzustki (OZT), przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) i raka trzustki (RT) umożliwia zastosowanie optymalnego leczenia. W związku z dynamicznym przebiegiem OZT chory z tym rozpoznaniem wymaga hospitalizacji. Prowadzenie pacjentów z PZT polega na leczeniu przeciwbólowym i wyrównaniu zaburzeń gospodarki wewnątrz- oraz zewnątrzwydzielniczej. Wykrycie oraz leczenie raka trzustki na wczesnym etapie jego rozwoju polepsza rokowanie chorych. Powyższe tematy były poruszane na „Digestive Disease Week” (DDW), która jest prestiżową, ogólnościową konferencją Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, organizowaną cyklicznie od wielu lat. W tym roku miejscem obrad, które odbywały się w dniach 21–24 maja 2016 r., było Centrum Konferencyjne w San Diego.

Abstract

Diseases of the pancreas concern growing group of patients of GP. Initial diagnosis and early detection of acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PC) enables the use of optimal treatment. Acute pancreatitis, due to its dynamic course, requires hospitalization. Keeping patients with CP is in the analgesic treatment and leveling disturbances of endo- and exocrine. The detection and treatment of PC at an early stage of its development improves the prognosis of these patients. These topics were discussed at the “Digestive Disease Week” (DDW), which is a prestigious, worldwide conference of the American Society of Gastroenterology, held regularly for many years. This year the venue of the meeting, which took place on 21-24 May 2016, was the Conference Center in San Diego.

Słowa kluczowe

trzustka, ostre zapalenie trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki, rak trzustki

Key words

pancreas, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer

Wstęp

Ostre zapalenie trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki oraz rak trzustki należą do najczęstszych chorób tego narządu. Wczesne wykrycie tych schorzeń umożliwi włączenie celowanego leczenia. Rak trzustki jest nowotworem charakteryzującym się prognozą 5-letniego przeżycia wynoszącą poniżej 5%. Jest to ściśle związane z trudnościami w jego rozpoznaniu na wczesnym etapie rozwoju. Wczesne wykrycie chorób trzustki za pomocą czułych i specyficznych markerów może diametralnie wpłynąć na prognozę przeżycia pacjentów.

Powyższe tematy zostały poruszone na „Digestive Disease Week” (DDW), która jest prestiżową, ogólnoświatową konferencją Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, organizowaną cyklicznie od wielu lat. W tym roku miejscem obrad, które odbywały się w dniach 21–24 maja, było Centrum Konferencyjne w San Diego.

Ostre zapalenie trzustki

Do najczęstszych przyczyn ostrego zapalenia trzustki (OZT) należą kamica pęcherzyka żółciowego (42%) oraz alkohol (38%). Ostre zapalenie trzustki jest związane z uwolnieniem licznych cytokin prozapalnych, takich jak: intereleukina (IL)-6, IL-8, IL-1 β i IL-1, ostatnio zaś zaobserwowano zmniejszenie stężenia IL-15 w modelu na myszach, u których rozwinięto OZT i przewlekłe zapalenie trzustki (PZT). W związku z wielofunkcyjnością IL-15 ostatnio podkreślany jest jej wpływ na etiologię OZT. W przedstawianym doniesieniu sugerowano, że IL-15 może pomóc w leczeniu postępującego włóknienia w PZT, jak również dodatkowej terapii raka trzustki. Wykazano, że podanie IL-15 w modelu na myszach chroniło je przed okołonaczyniowym odkładaniem kolagenu oraz wiązało się ze spadkiem poziomu czynników sprzyjających włóknieniu, takich jak: TGF- β 1, α -SMA i kolagen-1 [1].

Do najczęstszych objawów OZT należą ból jamy brzusznej, nudności oraz wymioty. Pacjenci z manifestacją objawów OZT powyżej 72 godzin charakteryzują się dłuższym pobytem w szpitalu, zwiększonym ryzykiem rozwoju niewydolności narządowej, częstszym zapotrzebowaniem na antybiotyki oraz wysoką śmiertelnością w przebiegu OZT. Wczesne rozpoznanie oraz przekazanie chorego w razie po-

trzeby do ośrodka o wyższej referencyjności może poprawić dotychczasowe wyniki leczenia OZT [2]. W jednej z prac zaprezentowano zagadnienia związane z przekazaniem pacjenta z rozpoznaniem OZT na oddział intensywnej opieki medycznej (OIOM), czas, w jakim dokonano przeniesienia, oraz śmiertelność w tej grupie chorych. Dane pochodziły z 10-letniego okresu obserwacji. Średni czas od dnia przyjęcia pacjenta do szpitala do dnia przeniesienia na OIOM (17,6% pacjentów) wyniósł 4 dni – dotyczyło to częściej starszych chorych ($p = 0,001$) oraz mężczyzn ($p = 0,01$). Spośród pacjentów z OZT przebywających na OIOM-ie 55% zostało przeniesionych do innego szpitala ($p = 0,005$), co było związane przede wszystkim z rodzajem ubezpieczenia chorego. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 14,5%, natomiast śmiertelność w ciągu 90 dni – 17,9%. Przekazanie pacjenta do innej jednostki wiązało się z dłuższym pobytem w szpitalu oraz większymi kosztami, aczkolwiek nie wykazano związku pomiędzy czasem do chwili przekazania pacjenta i odległością od drugiego ośrodka a śmiertelnością podczas hospitalizacji oraz w ciągu 90 dni [3].

W przewidywaniu przebiegu OZT wykorzystywane są różne skale prognostyczne, takie jak BISAP, APACHE II i SIRS. Wyniki jednej z prezentowanych prac wskazywały, że hipokalcemia w przebiegu OZT jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Stężenie wapnia w surowicy ($\leq 8,05$ mg/dl) oraz wapnia zjonizowanego ($\leq 0,688$ nmol/l) okazały się lepszymi czynnikami prognostycznymi ciężkości oraz śmiertelności w przebiegu OZT w porównaniu z poprzednio wymienionymi, złożonymi skalami [4]. Według innych autorów stosunek neutrofilów/limfocytów $> 2,0$ we krwi obwodowej w dniu przyjęcia do szpitala (OR: 2,44, $p < 0,03$, CI: 1,08–5,5) wykazywał najwyższą czułość co do możliwości rozwoju zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) w ciągu 48 godzin. Najlepszym parametrem rozwoju ostrej niewydolności nerek (*acute kidney injury* – AKI) był natomiast poziom azotu mocznikowego w 1. dobie OZT (OR: 11,5, $p < 0,001$, CI: 3,9–33) [5]. Do wystąpienia AKI w OZT może ponadto predysponować wysokie stężenie takich cytokin, jak: IL-6, IL-8 oraz TNF- α . Ostra niewydolność nerek rozwija się średnio u 18,7% chorych z rozpoznaniem OZT. Przemija-

jące AKI występuje u ok. 35% pacjentów z tej grupy, podczas gdy trwała niewydolność nerek dotyczy 65% chorych z AKI i OZT [6].

Wolne nienasycone kwasy tłuszczowe powstające z działającej na triacyloglicerole lipazy w surowicy pacjentów z OZT biorą udział w rozwoju niewydolności wielonarządowej (*multiple organ dysfunction syndrome* – MODS). Otyłość, zespół metaboliczny oraz hipertrójglicydemia są ściśle powiązane z MODS, najpewniej w mechanizmie odpowiedzi zapalnej oraz lipotoksyczności. Poziom wolnych nienasyconych kwasów tłuszczowych jest znacząco wyższy (ok. 30%) w 1. dobie u pacjentów z OZT o ciężkim przebiegu w porównaniu z chorymi z łagodnym oraz umiarkowanym zapaleniem trzustki [7]. Połowa pacjentów z rozpoznaniem SIRS w przebiegu OZT dochodzi do zdrowia, natomiast u pozostałych rozwija się MODS. Zespół SIRS oraz MODS nie rozwijają się natychmiast – SIRS pojawia się po ok. 4–12 godzinach, a MODS po 12–24 godzinach. Badacze wykazali, że przejście zespołu SIRS w MODS może być związane z zespołem utraty naczyniowej (*vascular leak syndrome* – VLS) oraz zwiększonym stężeniem angiopoetyny 2 (Ang-2), włączając zniszczenie komórek śródbłonkowych w przebiegu apoptozy [8]. Analizując wpływ statyn na OZT, w jednej z prac wykazano, że leki z tej grupy znacząco zmniejszają ciężkość OZT. U pacjentów, którzy przed wystąpieniem OZT przyjmowali statyny dłużej niż rok, rzadziej rozwijała się martwica trzustki oraz powikłania narządowe, takie jak MODS i SIRS [9].

Główną strategią leczenia OZT jest nawadnianie chorego. Wczesne intensywne nawadnianie dożylnie jest rekomendowaną metodą leczenia OZT. U chorych na OZT o przebiegu łagodnym oraz umiarkowanym porównano korzyści wynikające z umiarkowanego lub intensywnego podawania płynów. Chorzy, u których włączono nawadnianie intensywne, otrzymali bolus 20 ml/kg m.c. *i.v.*, a następnie płyny w tempie 3 ml/kg m.c./godz. Model umiarkowanego nawadniania zakładał podanie bolusa w ilości 10 ml/kg m.c. *i.v.*, a następnie 1,5 ml/kg m.c./godz. Zespół SIRS wystąpił u 27,3% pacjentów w grupie nawadniania umiarkowanego i u 14,8% w grupie nawadniania intensywnego. Pacjenci nawadniani intensywnie otrzymali w ciągu pierwszej doby 5,5 litra płynów *i.v.*, natomiast leczeni bardziej zachowawczo – 3,9 litra. W grupie pierwszej obserwowano krótszy czas poprawy klinicznej niż w grupie drugiej (20,5 godziny vs 28,3 godziny, $p = 0,01$) [10]. Według licznych doniesień naukowych płynoterapia

dożylna w OZT z użyciem roztworu mleczanu Ringera jest korzystniejsza niż z użyciem roztworu soli fizjologicznej. Wśród chorych poddanych terapii dożylnej mleczanem Ringera obserwuje się niższe wartości stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) w 2. (2,8 vs 17,4, $p < 0,05$) oraz 3. dobie (2,5 vs 21,7, $p < 0,05$) zapalenia trzustki. Martwicze OZT rozwinęło się u 21,2% chorych leczonych mleczanem Ringera w porównaniu z 47,6% poddanych płynoterapii solą fizjologiczną ($p = 0,08$) [11].

W jednej z prac analizowano wpływ antybiotykoterapii na przebieg OZT. Powodem włączenia antybiotykoterapii były m.in. rozwijająca się posocznica, infekcja w obrębie trzustki bądź zakażenie innego narządu. Alkohol był najczęstszą przyczyną ostrego zapalenia trzustki (46,7% oraz 58,8%). Średni wiek chorych wyniósł 33 lata, przeważali mężczyźni. Niewydolność wielonarządową obserwowano częściej w grupie chorych poddanych antybiotykoterapii (80% vs 23,5%, $p < 0,003$; 60% vs 0%, $p < 0,0001$), a śmiertelność była na zbliżonym poziomie (7% vs 11%), podobnie jak konieczność interwencji chirurgicznej (40% vs 23,5%, $p = 0,45$) [12].

Leczenie martwiczego OZT polega na stosowaniu drenażu endoskopowego, drenażu przezskórnego, obu równocześnie bądź na leczeniu chirurgicznym. Powikłaniem martwiczego OZT może być zakażenie otorbionej martwicy trzustki (*walled off pancreatic necrosis* – WOPN), które występuje w 38,7% przypadków. Zabieg chirurgiczny, w tym wewnątrzotrzewnowe usunięcie tkanek martwiczych (*video-assisted retroperitoneal debridement* – VARD) lub usunięcie wykonane metodą klasyczną, został przeprowadzony u niewielkiej liczby pacjentów, u których nie powiodło się leczenie zachowawcze. Do WOPN doszło u 83,3% pacjentów po interwencji chirurgicznej oraz u 28% chorych niepoddanych takiemu leczeniu, co podkreśla korzyści z leczenia zachowawczego w przebiegu OZT [13].

W związku z powikłaniami OZT nowe metody terapeutyczne powinny być skoncentrowane na działaniu ogólnoustrojowym. Dezintegryna i metaloproteinaza (*a disintegrin-like and metalloproteinase* – ADAM) są enzymami modulującymi aktywność cytokin, ale rola zespołu ADAM-10/17 w rozwoju zapalenia w trakcie OZT nie została jeszcze wyjaśniona. Georg i wsp. wykazali, że zahamowanie ADAM-10/17 redukuje powikłania miejscowe oraz systemowe w przebiegu OZT. Zastosowanie takiego leczenia znacząco hamowało martwicę trzustkową (1,3 ± 0,1 vs 3,2 ± 0,6), naciek zapalny (1,4 ± 0,1 vs 2,9 ± 0,1) oraz obrzęk (2,0 ± 0,1 vs 3,3 ± 0,1) w porównaniu ze zwię-

rzętami z doświadczalnymi OZT niepoddanymi takim leczeniu. Zahamowanie ADAM-10/17 wiązało się ponadto ze znaczącym zmniejszeniem stężenia cytokin prozapalnych w tkance trzustkowej oraz tkance płucnej [14].

Zakażona martwica trzustki w przebiegu OZT wiąże się z istotnym wzrostem śmiertelności i umieralności w tej grupie chorych. Dysfunkcja bariery jelitowej może wpływać na zwiększenie ryzyka translokacji bakteryjnej z jelit do tkanki trzustkowej. Zaproponowano, że niedrożność jelit może pełnić rolę markera dysfunkcji bariery jelitowej wykorzystywanego w klinice w celu określenia ryzyka rozwoju zakażonej martwicy trzustki [15].

Coraz częstsze występowanie otyłości w populacji ogólnej prowadzi do wzrostu śmiertelności w OZT. U pacjentów z BMI > 25 kg/m² występuje większe ryzyko rozwinięcia się OZT o ciężkim przebiegu w porównaniu z chorymi z BMI < 25 kg/m². Pacjenci z wynikiem > 2 punktów w skali BISAP mieli wyższy wskaźnik BMI od chorych z wynikiem < 2 punktów BISAP. Kolejne badania wielośrodkowe są niezbędne w celu ustalenia korelacji między wartością wskaźnika BMI a skalą BISAP, a także stwierdzenia, czy BMI może być częścią tej skali jako niezależny czynnik ryzyka wpływający na ciężkość OZT [16].

Nawracające OZT jest czynnikiem ryzyka rozwoju PZT. Opioidy, w tym morfina, które są szeroko stosowane w leczeniu przeciwbólowym, mogą wywierać niekorzystny wpływ na ciężkość OZT. Narkotyczne leki przeciwbólowe, zwłaszcza morfina, odgrywają znaczącą rolę w rozwoju zapalenia oraz postępującego włóknienia w OZT. Powinny być stosowane bardzo ostrożnie oraz ze ścisłych wskazań, ponieważ niekorzystnie wpływają na OZT [17]. Jedno z badań po raz pierwszy w literaturze przedstawiło zależność między poziomem hormonów jelitowych w surowicy i nawrotem OZT. Żołądkowy peptyd hamujący (*glucose-dependent insulinotropic peptide* – GIP), glukagonopodobny peptyd 1 (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1) i polipeptyd YY były związane z nawrotem OZT, niezależnie od współwystępowania cukrzycy. Grelina, gastryna, cholecystokinina (CCK) oraz sekretyna nie odgrywały takiej roli [18].

Wśród pacjentów z autoimmunologicznym OZT (*autoimmune pancreatitis* – AIP) często dochodzi do rozwoju nowotworów złośliwych (20,5% chorych). Należą do nich (zwłaszcza u mężczyzn w wieku 70 lat): rak trzustki (11,8%), rak jelita grubego (47,1%), rak płuca (17,6%) oraz rak żołądka (11,8%). Wśród

41,2% chorych z AIP nowotwór rozwinął się w ciągu roku od postawienia diagnozy, u 35,3% – w ciągu 3 lat. Z kolei u 23,5% chorych nowotwór stwierdzono przed wykryciem AIP, co sugeruje, że należą oni do grupy wysokiego ryzyka rozwoju raka, zwłaszcza w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania AIP. Mechanizm rozwoju nowotworów w przebiegu AIP nie jest jasny. Wydaje się raczej, że obecny rak indukuje OZT jako zespół paraneoplastyczny, niż że AIP przyczynia się do rozwoju raka [19].

Przewlekłe zapalenie trzustki

Jedna z przedstawionych prac dotyczyła oceny częstości występowania PZT w grupie pacjentów zgłaszających się do lekarza pierwszego kontaktu. Według autorów PZT dotyczyło 38/100 000 przypadków w populacji ogólnej. Na podstawie badań wykazano znaczne niedoszacowanie występowania PZT, przepisywanie suplementacji enzymów trzustkowych w zbyt małych dawkach bądź bez wskazań. Wśród chorych z rozpoznaniem PZT 47% stanowili mężczyźni w wieku średnio 53,7 roku. Etiologia PZT w 23% była toksyczno-metaboliczna, w 31% idiopatyczna, a u 39% choroba stanowiła następstwo nawracających OZT o ciężkim przebiegu. U wszystkich chorych wykonano badania obrazowe: u 53% wyłącznie ultrasonografię (USG) jamy brzusznej, u 30% tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej, u 23% rezonans magnetyczny (RM) trzustki. Średnia wartość BMI wyniosła 24,4 kg/m², u 30,7% wykazano zaburzenia egzokrynne, 61,5% otrzymało suplementację enzymów trzustkowych. U 23% pacjentów występowały zaburzenia endokrynne, 38% zgłaszało ból brzucha, a u 23% stwierdzono osteoporozę [20].

Niewydolność wewnątrzwydzielnicza trzustki objawiająca się cukrzycą trzustkową jest głównym powikłaniem PZT. Celem jednej z prac było określenie częstości występowania upośledzonej tolerancji glukozy oraz jawnej cukrzycy w przebiegu PZT. Według badaczy 33% chorych na PZT miało zaburzenia endokrynne. Oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) miało większą czułość niż pomiar glukozy na czczo. U 25% chorych z zaburzeniami gospodarki wewnątrzwydzielniczej wykazano insulinooporność charakterystyczną dla pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto u chorych na PZT stężenia w surowicy insuliny, C-peptydu oraz polipeptydu trzustkowego były obniżone [21]. Złotym standardem w rozpoznawaniu niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (*exocrine pancreatic insufficiency* – EPI) jest test sekretynowy wyko-

nywany w nielicznych ośrodkach specjalistycznych. Ponadto ocenia się stężenie elastazy 1, ale w tym przypadku miarodajność jest niepewna. W przedstawionej metaanalizie stwierdzono, że najczęstszą przyczyną niewydolności zewnątrzwydzielniczej były przewlekłe zapalenie trzustki (53,5%) i mukowiscydoza (38,6%). Pacjenci z EPI w porównaniu z osobami zdrowymi są starsi. Test elastazy w kale wykazuje najwyższą czułość u chorych z bardziej zaawansowaną EPI i jest przydatny do wykluczenia osób z prawidłową czynnością zewnątrzwydzielniczą trzustki, przy niskim podejrzeniu EPI [22].

Jedną z metod leczenia zachowawczego PZT może być suplementacja antyoksydantów, takich jak selen, witamina C, witamina E, β -karoten oraz metionina. Ich działanie polega na zwiększeniu poziomu krążących antyoksydantów we krwi, jak również na zmniejszeniu dolegliwości bólowych oraz łagodzeniu towarzyszącej cukrzycy trzustkowej [23].

Podaje się, że PZT jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby tłuszczeniowej wątroby, w szczególności u osób po częściowej resekcji trzustki. Stwierdzono wysoką częstość stłuszczenia wątroby u chorych na PZT (69%) i u chorych po częściowej resekcji trzustki (71%), a odsetek chorych z włóknieniem wątroby wynosił 9% i dotyczyło ono tylko osób ze stłuszczeniem wątroby. Autorzy wskazują na potrzebę oceny stłuszczenia i włóknienia wątroby u chorych na PZT [24].

U chorych na PZT niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, D i K, ograniczenia dietetyczne, alkoholizm, palenie tytoniu oraz przewlekły stan zapalny trzustki przyczyniają się do niskiej gęstości tkanki kostnej oraz osteoporozy. Ostatnia metaanaliza wskazuje, że wśród chorych na PZT odsetek osób z osteoporozą sięga 25%, a z osteopenią 40%. W prezentowanej obecnie pracy potwierdzono wysoki odsetek osteopatii u chorych na PZT, ale nie wykazano związku jej występowania z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą mierzoną poziomem elastazy w kale, stopniem zaawansowania PZT i stężeniem witaminy D w surowicy. Autorzy pracy proponują uwzględnienie roli witaminy K w rozwoju osteopatii w przebiegu PZT [25].

W pracy polskich badaczy z Białegostoku analizowano wpływ dymu tytoniowego i mutacji K-RAS na przebieg PZT. U myszy, u których wywoływano ceruleiną wielokrotne epizody OZT i które były jednocześnie eksponowane na dym tytoniowy, dochodziło do zmian morfologicznych trzustki i częściej wykrywano wzrost ekspresji K-ras niż u myszy poddanych działaniu tylko jednego z powyższych czynników [26].

Ostre i przewlekłe zapalenie trzustki jest ściśle związane z rakiem tego narządu. Ostre zapalenie trzustki może być pierwszym objawem raka trzustki, natomiast PZT predysponuje do rozwoju tego nowotworu. Spośród 584 chorych z rozpoznaniem OZT, u 52 pacjentów było ono pierwszym objawem raka trzustki, przy czym guz był zlokalizowany głównie w trzonie trzustki, a pierwszym symptomem był ból jamy brzusznej [27].

Gruczolakorak trzustki

Częstość występowania gruczolakoraka trzustki zwiększyła się w ostatnim czasie i wynosi ok. 18/100 000 przypadków. Rak trzustki wiąże się z niepomyślnym rokowaniem – 5-letnie przeżycie jest mniejsze niż 5%. Przewlekłe zapalenie trzustki powoduje 26-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka trzustki. Diagnostyka oparta na ultrasonografii jamy brzusznej oraz oznaczeniu poziomu markera CA 19-9 jest niewystarczająca. Niezbędne jest poszukiwanie innych markerów służących do różnicowania raka trzustki od przewlekłego zapalenia tego narządu [28].

W przebiegu raka trzustki u większości chorych obserwuje się znaczący spadek masy ciała, kacheksję oraz niedożywienie (u ok. 88,6% chorych). Średni spadek masy ciała w momencie rozpoznania wynosi ok. 6,8 kg, a w trakcie dalszej obserwacji obniża się ona o ok. 7,2 kg. W przeprowadzonej analizie pierwotnie podwyższone BMI, dłuższy czas trwania objawów oraz większe rozmiary guza były niezależnymi czynnikami ryzyka związanymi z utratą masy ciała ($p < 0,01$). U chorych na raka trzustki niezbędne jest zatem prowadzenie optymalnego żywienia oraz suplementacja enzymów trzustkowych, zwłaszcza po resekcji trzustki [29].

Różnice w częstości występowania raka trzustki u kobiet i mężczyzn mogą wskazywać na rolę czynników hormonalnych w patogenezie choroby. Późny początek menopauzy, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (*hormonal replacement therapy* – HRT) oraz dwa porody są czynnikami chroniącymi przed rozwojem raka trzustki. Okazało się, że wiek pierwszej miesiączki, aborcje, stosowanie doustnej antykoncepcji oraz czas stosowania HRT nie mają związku z rakiem trzustki. Interesujący jest zwłaszcza ochronny wpływ HRT, stwierdzony w tej pracy po raz pierwszy [30].

Do grupy wysokiego ryzyka rozwoju raka trzustki należą pacjenci z rodzinnym wywiadem w kierunku raka tego narządu oraz chorzy z genetycznymi zespołami zwiększającymi ryzyko jego wystąpienia.

Przeprowadzone w tej grupie badanie przesiewowe ujawniło u 5% badanych zmiany lite w obrębie trzustki, a u 20% zmiany torbielowate. Dzięki zastosowaniu endosonografii (*endoscopic ultrasound – EUS*) możliwe jest wykrycie większości zmian litych, natomiast przy użyciu RM – zmian torbielowatych, co sugeruje, że połączenie tych metod może być najbardziej skutecznym rozwiązaniem [31].

Wyniki jednej z prac zaprezentowane na konferencji potwierdziły wcześniejsze doniesienia na temat udziału ścieżki sygnałowej Hedgehog w karcynogenezie raka trzustki, jak również w hiperprolifracji komórek w PZT. *Sonic hedgehog* (Shh) oraz *glioblastoma transcription factor 1* (Gli1) i ich korelacja z Ki67 wskazuje na ich prognostyczną rolę na wczesnym etapie rozwoju raka trzustki [32].

Zwiększony poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1 – IGF-1*) jest związany z ryzykiem rozwoju raka jelita grubego, piersi oraz płuca, aczkolwiek zależność między IGF-1 a rakiem trzustki jest mniej znana. Mechanizm działania IGF-1 obejmuje stymulację proliferacji komórek, sekrecji insuliny oraz silną aktywność antyapoptotyczną. Na podstawie analiz statystycznych wykazano, że w raku trzustki, w przeciwieństwie do PZT, towarzysząca cukrzyca nie wpływa na poziom IGF-1, w związku z czym białko to może być niezależnym markerem raka trzustki. Wśród chorych na PZT wartość IGF-1 zależała od obecności zaburzeń endokrynych, szczególnie u mężczyzn, co może być związane z mniejszą ilością trzewnej tkanki tłuszczowej oraz większą masą mięśniową w tej grupie pacjentów [33].

Długo trwająca cukrzyca typu 2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka trzustki, zaś nowo wykryta cukrzyca, szczególnie po 50. roku życia, może być pierwszym objawem gruczolakoraka tego narządu. Ciekawą obserwację przedstawił Masuda i wsp., którzy wykazali częstszy rozwój inwazyjnego raka przewodowego trzustki w przebiegu wewnątrzprzewodowych brodawkowatych nowotworów śluzowych trzustki (*intraductal papillary mucinous neoplasms – IPMN*) gałęzi bocznych przy współwystępowaniu cukrzycy w porównaniu z chorymi z rozpoznaniem IPMN bez zaburzeń endokrynych (17,2% vs 2,8%) [34].

W dużym kohortowym badaniu potwierdzono związek nowo wykrytej cukrzycy z rakiem trzustki. Z kolei otyłość nie okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka trzustki w przebiegu nowo wykrytej cukrzycy, co wskazuje, że ta ostatnia może być czynnikiem wiążącym otyłość z rakiem trzustki [35].

Rak trzustki charakteryzuje się niezwykle dużą częstością inwazji włókien nerwowych, co jest bezpośrednio związane z jego agresywnym przebiegiem i niekorzystnym rokowaniem co do czasu przeżycia. Cukrzyca trzustkowa, występująca u ok. 30–40% chorych z rakiem trzustki, wiąże się również z gorszą prognozą u tych chorych. W jednym z badań zostały przedstawione wyniki oceny wpływu hiperglikemii na zajęcie włókien nerwowych u pacjentów z rakiem trzustki. Według badaczy 28,8% chorych miało radiologiczne cechy nacieku włókien nerwowych, z czego wśród chorych z ciężką inwazją u 44,7% rozpoznano współtowarzyszącą cukrzycę w porównaniu z 34% chorymi z cukrzycą w grupie z mniej zaawansowanym naciekiem. Obecność cukrzycy wykazuje korelację z ciężkim naciekiem włókien nerwowych, zwłaszcza w guzach zlokalizowanych w głowie bądź trzonie trzustki [36].

W związku z agresywnym przebiegiem raka trzustki stosowanie leków mających działanie chroniące przed jego rozwojem byłoby szczególnie korzystne. Według doniesień naukowych stosowanie aspiryny zmniejsza ryzyko rozwoju raka jelita grubego. Jedynymi lekami mającymi protekcyjny wpływ na rozwój raka trzustki są statyny [37]. W literaturze podaje się, że leki z tej grupy mogą hamować rozwój raka trzustki poprzez stymulowanie apoptozy, hamowanie angiogenezy oraz supresję tworzenia przerzutów. W wyniku metaanalizy stwierdzono 10-procentowy wzrost przeżywalności u chorych z rakiem trzustki stosujących statyny, co jest istotne ze względu na powszechną akceptację stosowania statyn oraz niekorzystną prognozę pacjentów z rozpoznaniem raka trzustki [38].

Jedyną radykalną metodą leczenia raka trzustki jest leczenie chirurgiczne, do którego z uwagi na zwykle zbyt zaawansowany proces chorobowy kwalifikuje się nieliczna grupa chorych. Rozpoznanie i badania przesiewowe w kierunku raka trzustki mogłyby być ułatwione poprzez dokładne ustalenie czynników ryzyka jego rozwoju w wybranych grupach chorych. Do przeanalizowanych demograficznych czynników należały: wiek, płeć, pochodzenie etniczne, a do czynników związanych ze stylem życia: BMI, nikotynizm, spożywanie alkoholu, wywiad rodzinny w kierunku raka trzustki oraz cukrzyca. Na podstawie innych doniesień naukowych potwierdzono związek pomiędzy rakiem trzustki a takimi czynnikami, jak: palenie tytoniu, rodzinne występowanie raka trzustki oraz współwystępowanie cukrzycy wśród chorych z nowotworem tego narządu. Ponadto rak

trzustki występował częściej u starszych pacjentów mających niskie BMI [39].

Bezobjawowe torbiele trzustki są częstym problemem klinicznym, aczkolwiek tylko niewielki procent z nich ulega zezłóśliwieniu. Obecne wytyczne leczenia tych zmian różnią się co do konieczności resekcji przy podejrzeniu nowotworu śluzowego torbielowatego (*mucinous cystic neoplasms* – MCN) oraz wewnątrzprzewodowego brodawkowatego nowotworu śluzowego gałęzi bocznych (*branchduct intraductal papillary mucinous neoplasms* – BD-IPMNs) [40]. Najnowsze wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego z 2015 r. dotyczące postępowania w przypadku torbieli trzustki uznają za niepokojące: obecność składowej litej bez poszerzenia przewodu trzustkowego, powiększający się rozmiar przewodu trzustkowego oraz wielkość torbieli ≥ 3 cm [41].

Piśmiennictwo

- Manohar M, Venkateshaiah SU, Mahadevappa ChP i wsp. A Protective Role of IL-15 in the Pathogenesis of Acute and Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S327.
- Bhat N, Ramaswamy PK, Yelsangikar A i wsp. Late Presentation of Acute Pancreatitis (Beyond 72 Hours) Is Associated With Worse Outcomes in Comparison to Early Presentation (< 72 Hours). *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S705-S706.
- DeSimone ML, Eskander MF, Ng SCh i wsp. A 10 Year Tertiary Medical Center Experience Caring for Acute Pancreatitis Patients Initially Presenting in Community Settings. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S703-S704.
- Chhabra P, Sharma R, Sharma V i wsp. Prediction Using Serum Corrected Calcium (CCA) and Ionised Calcium Levels (iCA) in the Era of Revised Atlanta Classification. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S708.
- Simons Linares CR, Attar BM, Trick W i wsp. Admission Neutrophil/Lymphocyte ratio outperforms Rise in Blood Urea Nitrogen at 24h and Admission Hematocrit in Predicting Persistent SIRS. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S701.
- Prasad R, Samanta J, Singh S i wsp. Can Development of Acute Kidney Injury in Acute Pancreatitis Be Predicted? *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S710.
- Evans AC, DeLany JP, Stello K i wsp. Increased Serum Levels of Unsaturated Free Fatty Acids Are Associated With Disease Severity in Human Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S326.
- Wilson A, DeBlasio W, Rivers WM i wsp. Acute Pancreatitis: Does Endothelial Cell Injury Determine the Transition From Systemic Inflammation to Multi-Organ Dysfunction Syndrome? *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S328.
- Tahara J, Shimizu K, Takayama Y i wsp. The Risk of Malignancy in Autoimmune Pancreatitis Patients. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S910.
- Buxbaum JM, Da B, Quezada M i wsp. A Randomized Controlled Trial of Aggressive Versus Moderate Intravenous Hydration for Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S64-S65.
- de-Madaria E, González-Camacho V, Herrera-Marante I i wsp. Lactated Ringers Solution Versus Normal Saline for Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis, a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S65.
- Bhat N, Ramaswamy PK, Yelsangikar A i wsp. Antibiotic Use is Associated With Worse Outcomes in Patients With Moderately Severe or Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S499.
- Jones JD, Matrachisia J, French JB i wsp. Analysis of the Step-Up Approach in the Management of Walled off Pancreatic Necrosis (WOPN) in a Large Cohort of Patients at a United States Academic Medical Center. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S705.
- George J, Sareen A, Dixit A i wsp. ADAM 10 & 17 Inhibition: A Therapeutic Strategy to Modulate Local and Systemic Inflammation in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S327.
- Moran RA, Yahyapourjalaly N, Kamal A i wsp. Ileus Is a Predictor of Local Infection in Patients With Acute Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S710.
- Dhaliwal AJ, Changela K, Tejada J i wsp. Is Obesity an Independent Risk Factor in Determining the Severity of Acute Pancreatitis? Experience From Urban-Minority Population. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S711.
- George J, Modi S, Barlass U i wsp. Morphine Worsens Pancreatic Injury in Models of Recurrent Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S328.
- Asrani V. Association Between Gut Hormones and Risk of Recurrence of Acute Pancreatitis: A Prospective Clinical Study. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S699.
- Wang D, Rodriguez EA, Donath E i wsp. Statin Use Shows Increased Overall Survival in Patients Diagnosed With Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S181.
- Capurso G, Archibugi L, Pasquali P i wsp. Prevalence of Chronic Pancreatitis: Results of a Primary Care Physicians Based Population-Study. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S907.
- Beer S, Karlas T, Wiegand J i wsp. Diabetes Screening in Patients With Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S907-S908.
- Vanga RR, Tansel A, Ketwaroo AG i wsp. Diagnostic Utility of Fecal Elastase-1 in Exocrine Pancreatic Insufficiency – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S906.
- Singh N, Ahuja V, Sachdev V i wsp. Effect of Antioxidant Supplementation on Pancreatic Functions and Markers of Fibrosis in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S190.
- Beer S, Wiegand J, Rosendahl J i wsp. High Prevalence of Fatty Liver Disease and Fibrosis in Patients With Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S908.
- Stigliano S, Waldthaler A, Martínez-Moneo E i wsp. Osteopathy Is Common in Patients With Chronic Pancreatitis, but Is Not Related With Vitamin D and Fecal Elastase Levels (P-BONE Study). *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S906.
- Daniluk J, Reszec J, Dabrowski A. Cigarette Smoke (CS) Exposure Enhances Expression of K-RAS Protein in Pancreas and Promotes Development of Chronic

- Pancreatitis (CP) in Mice. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S917.
27. Huang LY. Acute Pancreatitis as the First Presentation of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S325.
 28. Mayerle J, Reszka RC, Kamlage B i wsp. A Novel Plasma Based Metabolic Biomarker for the Differentiation of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Carcinoma (PDAC) From Chronic Pancreatitis (CP). *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S221.
 29. Nemer L, Shah Z, Krishna SG i wsp. Nutritional Assessments and Predictors of Weight Loss in Patients With Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S325.
 30. Archibugi L, Capurso G, Stigliano S i wsp. Pancreatic Cancer in Women: Late Onset of Menopause, Use of Hormone Replacement Therapy and Two-Parity Are Protective Factors. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S180.
 31. Signoretti M, Del Chiaro M, Delle Fave G i wsp. Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk individuals: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S233.
 32. Winter K, Strzelczyk J, Dzieńiecka M i wsp. Differential Expression of Hedgehog Signaling Pathway in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) and Chronic Pancreatitis (CP). *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S324.
 33. Włodarczyk B, Borkowska A, Malecka-Panas E i wsp. Evaluation of Insulin-Like Growth Factor (IGF-1) and Retinol Binding Protein (RBP-4) Concentration Levels in Patients With Newly Diagnosed Pancreatic Adenocarcinoma (PDAC). *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S326.
 34. Masuda D, Imoto A, Ogura T i wsp. Association of Diabetes Mellitus for Progression of Branch Duct IPMN. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S506.
 35. Mansoor E, Parikh KP, Kim ChH i wsp. Risk Factors for Pancreatic Cancer in New-Onset Diabetes Mellitus: A Population Based Study. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S233.
 36. Imoto A, Okuda A, Takagi W i wsp. Association of Diabetes and Neural Invasion in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S319-S320.
 37. Archibugi L, Piciucchi M, Valente R i wsp. Statins but Not Aspirin, Neither Their Combination, Are Protective for the Onset of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S180-S181.
 38. Signoretti M, Del Chiaro M, Delle Fave G i wsp. Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk individuals: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S233.
 39. Pearson M, Sauer BG, Uppal DS i wsp. Demographic and Lifestyle Risk Factors for Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S323.
 40. Xu MM, Yin S, Schrope B i wsp. Comparison of the Diagnostic Yield of Current Guidelines for the Evaluation of Asymptomatic Pancreatic Cystic Neoplasms. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S500.
 41. Ma GK, Goldberg DS, Thiruvengadam N i wsp. Comparison of AGA Pancreatic Cyst Management Guidelines Versus Fukuoka Consensus Guidelines as Predictors of Advanced Neoplasia in Patients With Suspected Pancreatic Cystic Neoplasms. *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl 1: S53.

Adres do korespondencji:

Barbara Włodarczyk
 Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
 e-mail: barrbara.wlodarczyk@gmail.com