

TUMORI GUŠTERAČE U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

DRAGICA IVEZIĆ-LALIĆ

Ordinacija obiteljske medicine u Novskoj, Dom zdravlja Kutina, Novska, Hrvatska

Tumori gušterače su u posljednjih nekoliko desetljeća u porastu. Incidencija raste s dobi bolesnika, a vrhunac doseže u 7. i 8. desetljeću. Kasna pojava simptoma uz nemogućnost ranog otkrivanja razlog su što se bolest dijagnosticira u fazi kada izlječenje više nije moguće. Specifičnih testova za rano otkrivanje tumora gušterače nema. Nizak apsolutni rizik od razvoja najčešćeg oblika tumora, duktalnog adenokarcinoma, ne opravdava rani probir u općoj populaciji. Prepoznavanje i liječenje simptoma vezanih uz bolest su prioriteta uz sagledavanje bolesnika kao cjelokupne ličnosti. Važno je ublažiti simptome bolesti i nuspojave liječenja. Najčešći simptomi su: bol, crijevna opstrukcija, opstrukcija žučnih vodova, insuficijencija gušterače, anoreksija-kaheksija i depresija. Bol je simptom koji najviše uznemirava bolesnika neovisno o stadiju i tipu zloćudne bolesti i to je simptom kojeg se bolesnici najviše plaše. Suвременa farmakoterapija boli temelji se na konceptu "triju stepenica liječenja boli" Svjetske zdravstvene organizacije, koji je univerzalno primjenjiv i omogućuje fleksibilnost u izboru i primjeni analgetika. Postoje i nefarmakološki modaliteti liječenja boli kao i "lift model". Obiteljski liječnik ima odgovornu ulogu da u domeni svojih mogućnosti pomogne oboljelome i njegovoj obitelji u organiziranju palijativne skrbi te da pruži potporu u njezinoj koordinaciji i provođenju.

Ključne riječi: obiteljska medicina, tumori gušterače, palijativna skrb

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Dragica Ivezić-Lalić, dr. med.
Ordinacija obiteljske medicine u Novskoj
44 330 Novska, Hrvatska
Tel: 044 608 313
E-pošta: divezic.lalic@gmail.com

UVOD

Gušterača je žlijezda koja ima egzokrinu i endokrinu funkciju. Većina tumora gušterače su egzokrini tumori koji nastaju iz duktalnih i acinusnih stanica. Klasifikacija egzokrinih tumora pankresa prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji dijeli tumore na: benigne (serozni cistadenom, mucinozni cistadenom, intraduktalni papilarni mucinozni adenom), potencijalno maligne (mucinozne cistične neoplazme s umjerenom displazijom, intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma s umjerenom displazijom, solidni pseudopapilarni tumori) i maligni tumori (duktalni adenokarcinom - najčešći, intraduktalni papilarni mucinozni karcinom, mucinozni cistadenokarcinom, solidni pseudopapilarni karcinom, karcinom acinarnih stanica, pankreatoblastom, serozni cistadenokarcinom (1). Endokrini tumori podrijetlom su iz različitih stanica Langerhansovih otočića. Karcinom gušterače po učestalosti zauzima trinaesto mjesto u odnosu na sve maligne tumore, s incidencijom od 8 do 10 oboljelih na 100.000 stanovnika (2,3).

U SAD-u je na četvrtom mjestu od svih uzroka smrti od karcinoma i kod muškaraca i kod žena (4) te drugi uzrok smrti u skupini karcinoma probavnoga sustava, odmah nakon kolorektalnoga karcinoma (4). Incidencija karcinoma gušterače raste s dobi bolesnika, vrhunac doseže u 7. i 8. desetljeću, a rijetko se javlja prije 45. godine života. U posljednjih je nekoliko desetljeća u porastu. Ipak, radi se o relativno rijetkoj bolesti. Incidencija karcinoma gušterače je 1,3 puta viša u muškaraca u odnosu na žene. Prema dostupnim podacima od karcinoma gušterače oboljeti će 0,53% muškaraca i 0,39% žena između 50. i 70. godine života. Postoje i etničke razlike u incidenciji i preživljenju bolesnika. Najviša incidencija uočena je u Afroamerikanaca (14,8 na 100.000 u odnosu na 8,8 na 100.000 u općoj populaciji) (6), a nešto je veća i u osoba s nižim socioekonomskim statusom. U trenutku otkrivanja duktalnog adenokarcinoma, kao najčešćeg oblika tumora gušterače, operabilno je manje od 20 % bolesnika (s medijanom preživljenja 12,6 mjeseci), a očekivano preživljenje neoperiranih bolesnika je 3,5 mj. (7). U Hrvatskoj je incidencija u 2010. godini iznosila

14,6/100.000 stanovnika (8). Incidencija 2011. godine bila je 16,8/100 000 kod muškaraca te 15,4/100 000. Prema podacima Registra za rak od 2009. do 2013. godine dijagnosticirano je više od 600 novih slučajeva tumora gušterače godišnje u oba spola sa sličnom učestalosti ili tek neznatno češće u muškaraca. U 2013. godini umrlo je 318 muškaraca te 339 žena (9). U dostupnoj literaturi objavljeno je nekoliko radova o mogućem ranom probiru (10,11).

Čimbenici rizika za razvoj tumora gušterače uključuju nasljedne i promjenjive čimbenike rizika. Nasljedni čimbenici uključuju: nasljedni rak dojke i sindroma raka jajnika, sindrom Lynch, obiteljsku adenomatoznu polipozu, Peutz-Jeghersovog sindrom, nasljedni pankreatitis, cističnu fibrozu i teleangiektatičnu ataksiju. Navedeni čimbenici povećavaju rizik za duktalni adenokarcinom od 2 do 132 puta. Osobe s opterećenom obiteljskom anamnezom imaju 1,5 do 13 puta veću vjerojatnost za razvoj tumora gušterače u odnosu na opću populaciju (12). Dvije velike prospektivne studije istraživale su povezanost pojavnosti karcinoma pankreasa s krvnim grupama. Rezultati su pokazali da populacija s krvnim grupama A, AB i B ima 1,2 puta viši rizik od krvne grupe 0 (13). Također je uočeno da bolesnici koji nemaju krvnu grupu 0, a inficirani su s CagA pozitivnim sojevima *H. pylori*, imaju veći rizik od razvoja karcinoma pankreasa (13). Prema podacima, meta-analiza iz 2010. godine pokazala je da je krvna grupa 0 bila povezana s relativnim rizikom od 0,79 za razvoj dukalnog adenokarcinoma (13,14).

Promjenjivi čimbenici rizika su: izlaganje duhanskom dimu, konzumacija alkohola, kronični pankreatitis, prehrana, pretilost, dijabetes melitus, kao i neke abdominalne operacije i infekcije (13). Pušenje je najčešći okolišni rizični čimbenik za koji je dokazana čvrsta povezanost. Neke meta-analize su potvrdile da je najveći identificirani, promjenjivi faktor rizika za duktalni adenokarcinom (20 % -35 % slučajeva) (13). Relativni rizik za nastanak tumora gušterače povećava se s brojem popušanih cigareta i godinama pušenja. Dugotrajnost pušenja ima veći učinak od samog broja cigareta (15). Meta-analize su ukazale da tri ili više alkoholnih pića/dan mogu biti povezani sa 1,22-1,36 povećanim rizikom od razvoja dukalnog adenokarcinoma. Kronični pankreatitis je prema meta-analizi iz 2010. godine pokazao relativni rizik 13,3 za razvoj tumora, s odmakom deset do dvadeset godina između pojavnosti pankreatitisa i maligniteta gušterače. Dvadeset posto karcinoma gušterače povezano je s prehranom, što su potvrdile i neke meta-analize (13). Rezultati Studije o prevenciji raka II (*Cancer Prevention Study II*) Američkog društva za karcinom provedena na 145 627 muškaraca i žena tijekom 7 godina ukazali su na povećani rizik od karcinoma gušterače među pretilim osobama (ITM \geq 30) u usporedbi s osobama

normalne tjelesne mase (BMI < 25) (16). Prekomjerno dobivanje na težini uvelike ovisi o energetskeg unosu i energetskeg potrošnji (visokokalorična hrana i visokoenergetska pića) (8). Prospektivna studija objavljena 2009. godine pokazala je da sa svakim povećanjem ITM-a za 5 kg/m² raste rizik od smrti zbog tumora za 10 % (17). Meta-analize su pokazale povezanost tumora gušterače i šećerne bolesti (13). Infekcija s *H. pylori* može doprinijeti razvoju dukalnog adenokarcinoma. Mehanizam je nepoznat, ali može biti povezan s kroničnom infekcijom (13).

RASPRAVA

Kasna pojava simptoma uz nemogućnost ranog otkrivanja razlog su što se bolest dijagnosticira u fazi kada izlječenje više nije moguće - primjerice petogodišnje preživljenje oboljelih od dukalnog adenokarcinoma je 6 % (4). Specifičnih testova za rano otkrivanje tumora gušterače nema. Simptomi ovise o veličini i lokalizaciji tumora. Bol u epigastriju koja se širi u leđa ili pod lopatice, a pojačava se nakon jela ili kod ležanja jedan je od najčešćih simptoma. Karakteristični su opća slabost, gubitak apetita i značajan gubitak na težini. Mogu biti prisutni mučnina i povraćanje, a mogu se javiti žutica, promjene konzistencije stolice ili dijabetes. Dijagnostičke metode za otkrivanje tumora gušterače su, nažalost, nedostatne u ranoj fazi dok je bolest još lokalizirana i potencijalno operabilna. Neke od metoda koje se primjenjuju su: određivanje tumorskog biljega CA 19-9, ultrazvuk (UZV) abdomena, višeslojna kompjutorska tomografija (MSCT), magnetska rezonancija (MR), kolangiopankreatografija (MRCP), endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP), endoskopski ultrazvuk (EUS), aspiracijska citopunkcija tankom iglom pod vodstvom UZV-a, CT-a ili EUS-a i laparoskopija (18). CA 19-9 jedini je odobreni biomarker za duktalni adenokarcinom. Osjetljivost (70 %), specifičnost (87 %), pozitivna prediktivna vrijednost (59 %), a negativna prediktivna vrijednost (92 %) još uvijek nije dovoljno visoka da se koristi redovito u zdravih pacijenata. Može biti prediktor recidiva bolesti nakon resekcije. Ultrazvuk i magnetna rezonancija pokazali su najviše točnosti kao metoda ranog otkrivanja male, cistične lezije. Kolangiopankreatografija pruža najbolju vizualizaciju, a CT podvrgava bolesnika velikom zračenju (13).

Pristup liječenju bolesnika s tumorom gušterače u najvećoj mjeri ovisi o stupnju proširenosti bolesti koji se temelji na TNM-klasifikaciji (13). Tumori u stadiju I–IIB su resektabilni. Ako je riječ o lokaliziranom karcinomu gušterače, radiološki resektabilnom, metoda izbora je radikalno kirurško uz moguću adjuvantnu kemoterapiju i/ili radioterapiju. Ako je riječ o lokal-

no uznapredovaloj ili metastatskoj bolesti provodi se palijativna terapija, u obliku kemoterapije ili radioterapije ili njihova kombinacija te palijativni postupci radi uklanjanja simptoma koji negativno utječu na kvalitetu života bolesnika (18). U bolesnika s karcinomom pankreasa lokaliziranim u glavi pankreasa i uncinatusu izvodi se pankreatikoduodenektomija, odnosno operacija po Whippleu. Kod duktalnih karcinoma, kolangiokarcinoma i kod postojanja duodenalnih masa petogodišnje preživljenje je oko 20 % do 30 % uz medijan preživljenja 10 do 20 mjeseci i postojanje mnogobrojnih komplikacija (19). Prema Housu i sur. (20) najvažniji prediktor preživljenja nakon Whippleove operacije je broj pozitivnih čvorova. Totalna pankreatektomija je metoda koja se najrjeđe izvodi i karakterizirana je mortalitetom od 8,3 %. Metaboličke posljedice u obliku egzokrine i endokrine insuficijencije te manje preživljenje (7,9 mjeseci u odnosu na 17,2 mjeseca kod Whippleove operacije) nisu uvrstile totalnu pankreatektomiju u rutinsku praksu. Regionalna pankreatektomija i ultraradikalna pankreatektomija primjenjuju se samo u pojedinačnim slučajevima (19). Nekoliko velikih studija ukazalo je da kemoterapija samostalno ili u kombinaciji s radioterapijom može poboljšati preživljenje bolesnika nakon resekcije operabilne bolesti (21-23).

Palijativna skrb je važan aspekt skrbi o bolesniku s tumorom gušterače. Prepoznavanje i liječenje simptoma vezanih uz bolest su prioriteta uz sagledavanje bolesnika kao cjelokupne ličnosti. Važno je ublažiti simptome bolesti i nuspojave liječenja. Najčešći simptomi su: bol, crijevna opstrukcija, opstrukcija žučnih vodova, insuficijencija gušterače, anoreksija-kaheksija i depresija (24). Bol je simptom koji najviše uznemirava bolesnika neovisno o stadiju i tipu zloćudne bolesti i to je simptom kojeg se bolesnici najviše plaše. Pristup liječenju maligne boli je multimodalni i uključuje farmakoterapiju, invazivne postupke te kognitivne i biheavioralne tehnike. Farmakoterapija uključuje dva osnovna oblika primjene lijekova: indirektni (sustavna analgezija) i direktni (neuroakcijalna primjena lijekova i neuroablacija). Farmakoterapija boli koja se temelji na konceptu "triju stepenica liječenja boli" Svjetske zdravstvene organizacije je univerzalno primjenjiva i omogućuje fleksibilnost u izboru i primjeni analgetika. Dugogodišnja praksa i uporaba "trostupanjske analgoljestvice" upozorile su na neke od njezinih nedostataka u liječenju boli koja se javlja već na početku pojave i dijagnosticiranja tumora gušterače. Nesteroidni protuupalni lijekovi iskazuju tzv. "krovni učinak" pri kojem se neovisno o povišanju doze ne postiže bolji učinak na analgeziju, ali se povećava broj nuspojava. Međunarodno udruženje za proučavanje boli (IASP) predložilo je model "analgetskog lifta" za liječenje odnosno suzbijanje jake boli koja se javlja u početnoj fazi maligne bolesti ili kad bol vrlo jako progredira. Osnovna je razlika

u primjeni niske doze opioida već u prvoj stepenici, ako je bol jakog intenziteta. U drugoj se stepenici uz slabe opioide daju i male doze jakog opioida, a u trećoj stepenici jaki opioidi. Zbog jake boli, koja je česta kod tumora gušterače opioidi se moraju dati odmah. Lijekovi izbora su parcijalni antagonisti morfina (buprenorfin) ili kombinacija morfina s naloksonom kod probijajuće karcinomske boli, posebice u onih bolesnika koji uzimaju buprenorfin u transdermalnom obliku kao opioid u trajnom liječenju. Liječnik obiteljske medicine mora poznavati postupak rotacije opioida. Osim farmakoloških postoje i nefarmakološki modaliteti liječenja. Nefarmakološke metode liječenja karcinomske boli obuhvaćaju psihosocijalne intervencije, fizikalnu terapiju, kemoterapiju, radioterapiju, anesteziološke, neurokirurške i kirurške postupke. Jasno je da u 10 – 20 % bolesnika bol se ne uspijeva kupirati korištenjem "trostupanjske analgoljestvice" pa se govori o dodavanju "četvrte (intervencijske) stuba" koja bi uključivala primjenu blokova živaca, intratekalnu primjenu lijekova i ostale kirurške metode, a primjenjivala bi se u slučajevima kada opioidi i drugi lijekovi ne bi bili učinkoviti. "Peta stuba" bi uključivala destruktivne postupke poput kordotomije, rizotomije i talamotomije te kirurške zahvate na limbičkom sustavu (očekivano trajanje života do tri mjeseca) (25). Na obiteljskome liječniku je odgovorna uloga da u domeni svojih mogućnosti pomogne oboljelome i njegovoj obitelji u organiziranju palijativne skrbi u najboljem mogućem opsegu (26). On ima važnu zadaću u pružanju potpore, organizaciji, koordinaciji i provođenju skrbi.

Trenutne smjernice probira

Nizak apsolutni rizik od razvoja duktalnog adenokarcinoma ne opravdava rani probir u općoj populaciji (27). Postoje preporuke za rani probir za pojedine rizične skupine no još nije postignut konsenzus (11).

ZAKLJUČAK

Posljednjih nekoliko desetljeća tumori gušterače su u porastu. Ipak, radi se o relativno rijetkoj bolesti. Incidencija raste s dobi bolesnika, a vrhunac doseže u 7. i 8. desetljeću. Kasna pojava simptoma uz nemogućnost ranog otkrivanja razlog su što se bolest dijagnosticira u fazi kada izlječenje više nije moguće. Specifičnih testova za rano otkrivanje tumora gušterače nema. Nizak apsolutni rizik od razvoja najčešćeg oblika tumora, duktalnog adenokarcinoma, ne opravdava rani probir u općoj populaciji. Obiteljski liječnik ima odgovornu ulogu da u domeni svojih mogućnosti pomogne oboljelome i njegovoj obitelji u organiziranju palijativne skrbi te da pruži potporu u njezinoj koordinaciji i provođenju.

L I T E R A T U R A

1. Zamboni G, Klöppel G, Hruban RH i sur. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. U: Hamilton SR, Aaltonen LA, ur. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2000, 234-6.
2. Anderson KE, Mack T, Silverman D. Cancer of the pancreas. U: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. Cancer Epidemiology and Prevention. 3th., New York: Oxford University Press; 2006.
3. Flanders TY, Foulkes WD. Pancreatic adenocarcinoma: epidemiology and genetics. *J Med Genet* 1996; 33:889-98.
4. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E i sur. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
6. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL i sur. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2000
7. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY i sur. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007; 110: 738-44.
8. Pin M., Štimac D. Povezanost debljine i karcinoma gušterače. *Lijec Vjesn* 2015; 137: 236-40.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013, Bilten 38, Zagreb, 2015.
10. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:445-53.
11. Canto MI, Harinck F, Hruban RH i sur. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013; 62:339-347.
12. Ghadirian P, Boyle P, Simard A i sur. Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal, Canada. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 183-96.
13. Becker EA, Hernandez YG, Frucht H. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection *World J Gastroenterol (Online)*. 2014; 20: 11182-98.
14. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3345-50.
15. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN i sur. Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1510-6.
16. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 459-66.
17. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: a collaborative analysis of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-96.
18. Hrabar D. Prognostička vrijednost izraženosti sindekana-1 i sindekana-2 u adenokarcinomu gušterače (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2012.
19. McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann Surg* 2007; 246: 246-53.
20. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1549-55.
21. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efrid J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 217: 144-8.
22. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
23. Oettle H, Post S, Neuhaus P i sur. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-77.
24. Fazal S, M Wasif Saif M. Supportive and Palliative Care of Pancreatic Cancer. *JOP. J Pancreas (Online)* 2007; 8: 240-53.
25. Katić M, Bol u bolesnika koji boluju od zloćudnih tumora. U: Bergman Marković B, ur. Zbornik. V. kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine. Bol - peti vitalni znak. Zagreb: Društvo nastavnika opće / obiteljske medicine, 2014, 285-309.
26. Rapić M, Mačević B, Rapić Mrgan M. Obitelj kao osnovna jezgra palijativne skrbi-prikaz slučaja. *Med Fam Croatica*, 2014; 22: 26-34.
27. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer-current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 445-53.

SUMMARY

TUMORS OF THE PANCREAS IN FAMILY PHYSICIAN PRACTICE

D. IVEZIĆ-LALIĆ

Kutina Health Center, Kutina, Family Physician Office, Novska, Croatia

In the past few decades, tumors of the pancreas have been recorded to increase. The incidence increases with age and peaks in 7th and 8th decades of life. Late onset of symptoms and inability of early detection are the reasons why the disease is diagnosed at a stage when cure is no longer possible. There are no specific tests for early detection of pancreatic tumors. The low absolute risk of developing the most common form of cancer, ductal adenocarcinoma, does not justify early screening of general population. The recognition and treatment of symptoms related to the disease are priorities, approaching the patient as a whole person. It is important to alleviate the symptoms and side effects of treatment. The most common symptoms are pain, intestinal obstruction, bile duct obstruction, pancreatic insufficiency, anorexia-cachexia, and depression. Pain is the symptom most disturbing for patients regardless of the stage and type of malignancy, and it is a symptom patients are most afraid of. Modern pharmacotherapy of pain is based on the concept of 'three steps in the treatment of pain', issued by the World Health Organization, which is universally applicable and allows for flexibility in the selection and application of analgesics. There are also non-pharmacological modalities of pain treatment, as well as the 'elevator model'. Family physician has a responsible role in helping the patient and his family in the organization of palliative care and providing support for its coordination and implementation.

Key words: family doctor, pancreatic tumors, palliative care