# Guzy i torbiele trzustki

**Christopher J. DiMaio**

*Dr Henry D. Janowitz Division of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA*

## GUZY TRZUSTKI

**KLUCZOWE ZAGADNIENIA**

- Rak trzustki jest czwartą przyczyną zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi w Stanach Zjednoczonych.
- Zdecydowana większość raków trzustki to gruczolakoraki, które powstają w nabłonku przewodu trzustkowego.
- Ustalenie rozpoznania umożliwiają badania obrazowe i ultrasonografia endoskopowa.
- Jedyną nadzieją na wyleczenie jest całkowita resekcja guza. Jednak tylko u około 20% pacjentów w momencie ustalenia rozpoznania stwierdza się guzy możliwe do resekcji.
- U około 80% pacjentów w momencie rozpoznania choroba jest już bardzo zaawansowana. Leczenie polega na zapobieganiu dalszemu rozwojowi nowotworu oraz na łagodzeniu objawów.
- Mediana przeżycia wynosi około 12 miesięcy, a wskaźnik 5-letniego przeżycia 5%.

## 1. Wstęp

### Definicja choroby

- Rak trzustki to każdy złośliwy nowotwór wywodzący się z trzustki.

### Klasyfikacja choroby

- Zdecydowana większość nowotworów trzustki (95%) powstaje w zewnątrzwydzielniczych częściach tego narządu. Pozostałe 5% raków trzustki pochodzi z części wewnątrzwydzielniczych (np. guzy neuroendokrynne).
- Najczęstszym typem raka trzustki pochodzącego z zewnątrzwydzielniczej części trzustki jest gruczolakorak przewodowy (*pancreatic cancer is ductal adenocarcinoma* – PDAC), który powstaje z komórek wyściełających nabłonek przewodu trzustkowego. PDAC stanowi 85% wszystkich nowotworów trzustki.

### Zapadalność/chorobowość

- Rak trzustki jest czwartą przyczyną zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi w Stanach Zjednoczonych. Każdego roku rozpoznaje się około 40 000 nowych przypadków.
- Ze względu na agresywny charakter tego nowotworu, około 80% pacjentów diagnozowanych jest już w zaawansowanym stadium choroby.

### Czynniki predykcyjne/ryzyka

- Palenie papierosów.
- Otyłość.

- Przewlekłe zapalenie trzustki.
- Dziedziczne zapalenie trzustki.
- Dziedziczne nowotwory: jajników/piersi, FAMMM (*familial atypical multiple mole melanoma*), zespół Peutza-Jeghersa, zespół Lyncha, ataksja-teleangiektazja, zespół Li-Fraumeni.
- Wywiad rodzinny w kierunku występowania raka trzustki, zwłaszcza u wielu członków rodziny, w szczególności pierwszego stopnia pokrewieństwa, i/lub młodszych krewnych (< 50. r.ż).

## 2. Profilaktyka

**Badania przesiewowe**

- Badania przesiewowe w kierunku rozpoznania raka trzustki nie są obecnie zalecane. Wyjątek stanowią pacjenci ze stwierdzonym genetycznym ryzykiem zachorowania na raka trzustki i/lub osoby z wywiadem w kierunku rodzinnego występowania tej choroby. Metody wykorzystywane do badań przesiewowych to cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP) oraz ultrasonografia endoskopowa (*endoscopic ultrasound* – EUS). Badania przesiewowe u tych pacjentów nie są prowadzone rutynowo i powinny być wykonywane wyłącznie w ramach badań klinicznych, zgodnie z zatwierdzonym protokołem badawczym.

## 3. Rozpoznanie

**KLUCZOWE ZAGADNIENIA/PODSTAWOWE RADY**

- Wykrycie masy w trzustce w badaniach obrazowych powinno budzić podejrzenie raka trzustki.
- Obecność żółtaczki lub zażółcenia twardówki oraz jednocześnie poszerzenie przewodu żółciowego i/lub przewodu trzustkowego wskazują także na obecność nowotworu trzustki.
- Wstępne badania diagnostyczne polegają na obrazowaniu jamy brzusznej za pomocą tomografii komputerowej (TK) z kontrastem lub MRCP.
- Ca 19-9 jest markerem nowotworowym, którego podwyższona wartość może wskazywać na obecność raka trzustki. Należy jednak pamiętać, że może on być podwyższony również w łagodnych chorobach zapalnych dróg żółciowych i trzustki (w szczególności przy niedrożności dróg żółciowych); wartości markerów mogą też być w normie u niektórych pacjentów z rakiem trzustki.
- Badania endoskopowe stosowane w diagnostyce: biopsja cienkoigłowa (*EUS fine needle aspiration* – EUS-FNA) w celu uzyskania próbek tkanki i endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) wykonywana w celu pobrania materiału do badania histopatologicznego oraz udrożnienia dróg żółciowych.
- Łagodne stany, takie jak: autoimmunologiczne zapalenie trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki, mogą mieć podobne objawy kliniczne i podobny obraz w badaniach radiologicznych jak w raku trzustki.

## Rozpoznanie różnicowe

- Identyfikacja masy litej w trzustce widocznej w badaniach obrazowych powinna budzić poważne podejrzenie występowania raka trzustki. Jednak istnieją inne choroby, które mogą przypominać raka trzustki:
  - Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (często opisywane jako masa patologiczna w trzustce w centralnej lokalizacji lub odcinkowe „kiełbaskowate" pogrubienia trzustki).
  - Guz w stanie zapalnym związany z przewlekłym zapaleniem trzustki.
  - Ogniskowe ostre zapalenie trzustki.
  - Torbielowate zmiany w trzustce.
  - Łagodny naciek tkanki tłuszczowej wokół trzustki.
  - Rak dróg żółciowych.
  - Rak brodawki Vatera.
  - Chłoniak.

## Typowe objawy

- Objawy związane z rakiem trzustki obejmują: ból w nadbrzuszu (zwłaszcza promieniujący do pleców), utratę apetytu, niezamierzona utrata masy ciała, żółtaczkę, nudności oraz wymioty.
- Bezbolesna żółtaczka jest klasycznym objawem w przypadku, gdy rak zlokalizowany jest w głowie trzustki, powodując tym samym niedrożność sąsiadującego przewodu żółciowego. Te objawy natomiast nie występują przy nowotworach zlokalizowanych w innych częściach trzustki (trzon, ogon) ze względu na oddalenie od dróg żółciowych.

## Rozpoznanie kliniczne

### Badanie przedmiotowe

- Wyniki badania, które powinny budzić podejrzenia występowania raka trzustki, to zażółcenie twardówek, żółtaczka i/lub wyczuwalna masa w górnej części brzucha lub nadbrzuszu.

## Diagnostyka laboratoryjna

### Lista badań diagnostycznych

- Wstępne badania laboratoryjne powinny obejmować podstawowy panel metaboliczny (*basic metabolic panel* – BMP), pełną morfologię krwi, kontrolę funkcji wątroby, oznaczenie amylazy i lipazy.
- Obecność zmian w postaci niezidentyfikowanej masy powinna skłonić do przeprowadzenia biopsji w celu diagnostyki tkanek. Biopsja za pomocą EUS-FNA to podstawowy zalecany zabieg. Alternatywnie wykonujemy biopsję przezskórną lub biopsję chirurgiczną.
- W przypadkach, w których rozpoznanie choroby nowotworowej nie jest pewne, zaleca się testy serologiczne z określeniem poziomu CA 19-9 i IgG4 (związane z autoimmunologicznym zapaleniem trzustki).
- W 70%-90% przypadków marker nowotworowy antygen 19-9 (CA 19-9) jest podwyższony. Jednak nie wszystkie nowotwory trzustki są związane z podwyższonym poziomem CA 19-9. Ponadto podwyższone stężenie wspomnianego antygenu może być również związane z łagodnymi chorobami trzustki, zwłaszcza przy niedrożności dróg żółciowych. Tak więc badanie to powinno być traktowane jedynie jako metoda uzupełniająca inne badania diagnostyczne.

### Lista technik obrazowania

- Wstępne badania powinny obejmować: TK jamy brzusznej z kontrastem lub MRCP.
- USG przewodu pokarmowego: zwykle pierwszy test wykonywany przy podejrzeniu niedrożności dróg żółciowych. Doskonale sprawdza się w celu ustalenia niedrożności dróg żółciowych; jednak metoda ta nie jest wystarczająco czuła, aby dokładnie stwierdzić zmiany nowotworowe.
- TK jamy brzusznej (64-rzędowa, w protokole trzustkowym) z kontrastem dożylnym i bez kontrastu doustnego lub z neutralnym kontrastem doustnym: zwykle wykonuje się to badanie jako pierwsze przy podejrzeniu raka trzustki. Rak trzustki na ogół widoczny jest w TK jako hipodensyjna zmiana ogniskowa. Przewód trzustkowy bywa również często poszerzony tuż nad zmianą. W zmianach obejmujących głowę trzustki często widoczne jest także rozszerzenie pozawątrobowych oraz wewnątrzwątrobowych dróg żół-

ciowych. TK może również wykazać zmiany w strukturach naczyniowych oraz powiększenie węzłów chłonnych i chorobę przerzutową.
- MRCP: szczegółowe obrazowanie trzustki i przewodu trzustkowego; badanie zalecane u pacjentów, u których TK z kontrastem jest przeciwwskazane lub niemożliwe.
- EUS: badanie endoskopowe, które zapewnia wysokiej rozdzielczości obrazowanie miąższu trzustki, przewodu trzustkowego i sąsiednich struktur. Pozwala również na pobieranie tkanek w trakcie badania.
- ECPW: badanie endoskopowe stosowane do oceny dróg żółciowych i przewodów trzustkowych oraz pobrania próbek tkanek z obu kanałów. Ponadto umożliwia protezowanie dróg żółciowych w leczeniu niedrożności spowodowanej nowotworem trzustki.

### Potencjalne wyzwania/częste błędy w rozpoznaniu choroby

- Znaczny odsetek osób zgłaszających się z objawami żółtaczki nie ma zmian ogniskowych widocznych na zdjęciach przekrojowych. Udowodniono, że w takich przypadkach EUS jest najbardziej czułą dostępną techniką wykrywania małych nowotworów (lub potwierdzenia innej etiologii).
- W przypadkach gdy zdjęcia nie ukazują zmian ogniskowych, należy szukać wtórnych objawów ewentualnego raka trzustki: powiększenia przewodu trzustkowego z towarzyszącym, bądź nie, powiększeniem przewodu żółciowego (tzw. objaw podwójnego kanału), z towarzyszącym zanikiem miąższu trzustki.
- Autoimmunologiczne zapalenie trzustki (*autoimmune pancreatis* – AIP) imituje raka trzustki. Może objawiać się jako zmiana ogniskowa oraz spowodować niedrożność dróg żółciowych. Jednak przy AIP zdjęcia ukazują zwykle cienki, prawie niezauważalny przewód trzustkowy, w przeciwieństwie do poszerzonego przewodu trzustkowego powszechnie obserwowanego w przypadku raka trzustki. Klasyczne cechy AIP to centralnie zlokalizowana zmiana ogniskowa lub powiększona trzustka przypominająca kształtem kiełbasę, bez towarzyszącego rozszerzenia przewodu trzustkowego oraz podwyższony poziom immunoglobuliny $IgG_4$ we krwi.
- Około 10% pacjentów z podejrzeniem raka trzustki ma negatywny wynik biopsji. Może to wynikać z nieodpowiedniego pobrania tkanek, cech charakterystycznych guza (tj. właściwości nekrotycznych guza) lub potrzeby alternatywnego rozpoznania.
- Gdy BAC nie potwierdzi rozpoznania raka trzustki, zaleca się biopsję za pomocą EUS w celu wykluczenia innych chorób, takich jak AIP lub chłoniak.

## 4. Leczenie

### Zasady leczenia

- Leczenie raka trzustki powinno być przeprowadzone przez multidyscyplinarny zespół złożony z chirurgów, onkologów i onkologów specjalizujących się w radioterapii. Pacjenci ze zidentyfikowaną zmianą ogniskową w trzustce, która wykazuje cechy wskazujące na nowotwór złośliwy, często kierowani są bezpośrednio na resekcję chirurgiczną, bez wcześniejszego badania histopatologicznego. U pacjentów, u których wyklucza się interwencję chirurgiczną (natomiast są dalej leczeni) lub u których rozpoznanie nie jest potwierdzone, zaleca się biopsję.
- Rak trzustki to choroba złośliwa. Jedyną nadzieją na całkowite wyleczenie jest chirurgiczne wycięcie guza. Jednak tylko u około 20% chorych guzy w momencie rozpoznania są możliwe do resekcji.
- U pacjentów, którzy są kandydatami do resekcji, typ zabiegu zależy od lokalizacji nowotworu. W przypadku guzów zlokalizowanych w głowie trzustki wskazana jest pankreatoduodenektomia (procedura Whipple'a). W przypadku nowotworów trzustki

znajdujących się w trzonie i ogonie trzustki zalecane jest wykonanie pankreatektomii dystalnej.
- Około 80% pacjentów w momencie rozpoznania jest w zaawansowanej fazie choroby. Dotyczy to również osób z przerzutami lub chorych ze znacznym miejscowym zaawansowaniem choroby uniemożliwiającym resekcję zmiany.
- U pacjentów z chorobą przerzutową leczenie polega głównie na paliatywnej chemioterapii i uśmierzaniu oraz kontrolowaniu innych objawów (bólu, niewydolności trzustki, depresji).
- U chorych z miejscową, zaawansowaną chorobą podstawowym celem leczenia jest zmniejszenie guza w celu umożliwienia przeprowadzenia resekcji. Leczenie w tej podgrupie osób skupione jest na chemioterapii z lub bez radioterapii zewnętrznej. Niestety, istnieje tylko 15% prawdopodobieństwo, że guz ulegnie zmniejszeniu, umożliwiając tym samym resekcję.

**PODSTAWOWE RADY**

- Resekcja chirurgiczna jest praktycznie jedyną szansą na całkowite wyleczenie raka trzustki.
- Około 80% pacjentów w momencie rozpoznania ma zaawansowaną postać choroby, niekwalifikującą ich do resekcji chirurgicznej.
- Zdecydowana większość chorych z rakiem trzustki poddawana jest leczeniu paliatywnemu w postaci chemioterapii, radioterapii, interwencji endoskopowej oraz środków farmakologicznych.

## 5. Szczególne populacje

- Nie dotyczy tego tematu.

## 6. Rokowanie

**KLUCZOWE ZAGADNIENIA/PODSTAWOWE RADY**

- Rozpoznanie raka trzustki ma złe rokowanie.
- Średni okres przeżycia to około 12 miesięcy.
- Tylko 5% chorych przeżywa 5 lat.
- Po resekcji trzustki z powodu raka bardzo często dochodzi do wznowy nowotworu.

### Naturalny przebieg nieleczonej choroby

- Nieleczona choroba skutkuje jej rozwojem oraz przerzutami, w pierwszej kolejności zwykle do wątroby.
- Zwiększenie wielkości nowotworu, w szczególności guzów w obszarze głowy trzustki, może powodować wysoką niedrożność wynikającą z rozrostu nowotworu uciskającego na żołądek i dwunastnicę.

### Rokowanie u pacjentów leczonych

- Rozpoznanie raka trzustki jest związane na ogół z rokowaniem niepomyślnym.
- Ogólna mediana przeżycia wynosi około 12 miesięcy.
- 5-letnie przeżycie to 5%.
- U chorych poddawanych resekcji chirurgicznej częstość nawrotów jest wysoka.