

CZAKÓ LÁSZLÓ⁵

VAN-E REMÉNY A HASNYÁLMIRIGYRÁK KEZELÉSÉBEN?

1. Bevezetés

A pancreas carcinoma a malignus daganatok mindössze 3 %-át teszi ki, de gyakorisága folyamatosan emelkedik (*Khalaf, El-Seragm, Abrams–Thrift 2020; Szmola, Farkas, Hegyi et al. 2015*). Magyarország Európában a 3. helyet foglalja el incidenciában (10-15/100.000 lakos/év) és prevalencia tekintetében, a mortalitás a közép-európai régióban a legmagasabb (*Hariharan, Saied–Kocher 2008*).

A diagnosztikában és a terápiában bekövetkezett fejlődés ellenére igen rossz a prognózis: az átlagos 5 éves túlélés a legalacsonyabb az összes daganat közül, mindösszesen 6% (*Ferlay, Soerjomataram, Ervik et al. 2013*) és ez az elmúlt 40 évben nem változott (*Siegel, Ma, Zou et al. 2014*). A késői diagnózis és az alacsony reszekciós ráta az oka a rossz prognózisnak. A nagy, specializált centrumokban is csak a daganatok 20%-a operálható (*Gillen, Schuster, Meyer et al. 2010*). Azonban ezen betegek többségében is rövid időn belül recidíva jelentkezik, így kuratív műtét esetén is csak 25% az 5 éves túlélés (*Maisonneuve–Lowenfels 2015*).

Mivel a sebészi reszekció az egyetlen kuratív terápia, a betegség prognózisa a korai diagnózist lehetővé tevő szűrővizsgálatok segítségével javítható. A betegség rizikófaktorai ismertek, ennek ellenére a fokozott rizikóval bíró betegek standardizált szűrővizsgálata jelenleg nem áll rendelkezésre.

⁵ Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, egyetemi tanár

2. Kockázati tényezők

Számos kockázati tényező hozható összefüggésbe a pancreasrák kialakulásával (1. táblázat).

1. táblázat. A pancreas carcinoma fokozott kockázatával járó klinikai állapotok (érintett gén) és a kockázatfokozódás (RR) mértéke

klinikai állapot	relatív rizikó (x)	összesített rizikó 70 éves korra (%)	érintett gén
• dohányzás	2,5		
• krónikus pancreatitis	15		
• diabetes mellitus	2,2		
• elhízás	1,2		
• Örökletes sokszervi rákszindrómák			
Peutz-Jeghers-szindróma	132	36	STK11/LKB1
Örökletes atípusos multiple mole melanoma	20-47	17	CDKN2A
Örökletes emlő/petefészek tumor	3-10	3-6	BRCA2
HNPCC	9	<5	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
Familiáris adenomatosus polyposis	4	<5	APC
Fanconi anaemia	-		PALB2
Ataxia teleangiectasia	3		ATM
Li-Fraumeni szindróma	7		p53
• Genetikailag meghatározott krónikus betegségek			
Örökletes pancreatitis	50-80	40	PRSS1/SPINK1
Cystás fibrózis	5	<5	CFTR
• Hasnyálmirigy-rák családi halmozódása			
Hasnyálmirigy-rák 3 < elsőfokú rokonban	32	40	
Hasnyálmirigy-rák 2 elsőfokú rokonban	6,4	8-12	
Hasnyálmirigy-rák 1 elsőfokú rokonban	4,5	2	

HNPCC: örökletes nem polipotikus colorektális carcinoma

A pancreasrák veszélye növekszik a *korral*: csak 20%-ban fordul elő 60 éves életkort megelőzően, e felett fokozatosan gyakoribbá válik. A *dohányzás* a hasnyálmirigy-rák kialakulásának egyik legfontosabb kockázati tényezője: dózisfüggően, 2,5-szeresére fokozza a daganat kialakulásának kockázatát és az összes eset 30%-ért tehető felelőssé (*Raimondi, Lowenfels, Morselli-Labate et al. 2010*). A fokozott rizikó a dohányzás elhagyása után még legalább 10 évig megmarad. *Krónikus hasnyálmirigy-gyulladás* a pancreasrák kialakulására hajlamosít: 20 éve fennálló betegség esetén 20-szor nagyobb a rák kialakulásának kockázata

(Raimondi, Lowenfels, Morselli-Labate et al. 2010). A krónikus pancreatitis ritka betegség, míg a diabetes mellitus gyakori. A *cukorbetegség* 2,2-szeresére növeli a pancreas-rák kockázatát. A pancreas-rák rizikója fordítottan korrelál a diabetes idejével: 1 évnél rövidebb ideje fennálló diabetes esetén legmagasabb a rizikó. Diabetesben az inzulin rezisztencia és a kompenzatórikus hyperinzulinaemia valószínűsíthető a fokozott carcinogenezisért. A cukorbetegségben alkalmazott gyógyszerek is befolyásolják a pancreas-rák rizikóját: metformin esetén alacsonyabb, inzulin és inzulinanalógok alkalmazása esetén fokozott a kockázat (Bosetti, Rosato, Li et al. 2014). Bőséges zsír- és olajbevitel, a vörös hús fogyasztása fokozza a rák rizikóját, míg friss gyümölcsök és zöldségek fogyasztása védő hatású. Az *elhízás* a hasnyálmirigy-rák fokozott kockázatával jár (1,2-szeres rizikó), és kedvezőtlenebb túléléséhez vezet (Eibl, Cruz-Monserrate, Korc et al. 2018).

A pancreas carcinoma 10%-ában családi halmozódás mutatható ki. Örökletes sokszervi rákszindrómákkal együtt is kialakulhat a pancreas carcinoma. Közülük kiemelhető a Peutz–Jeghers-szindróma, amelyben a hasnyálmirigy-rák előfordulási gyakorisága több mint 132-szeres az átlagpopulációhoz képest. Örökletes pancreatitisben a folyamatos gyulladás és regeneráció következtében 50-80-szoros a hasnyálmirigy-rák kockázatának növekedése, azaz 70 éves korig az esetek 40%-ban pancreas-rák alakul ki. Cystás fibrózisban kisebb mértékben fokozott a carcinoma rizikó. 2. elsődökü rokon érintettsége 6,4-szeresére, három 32-szeresére növeli a pancreas-rák rizikóját (Solomon, Das, Brand et al. 2012; Wood, Yurgelun–Goggins 2019).

3. Rákmegelőző állapotok

A pancreas adenocarcinoma rákmegelőző állapotokból alakul ki. A legtöbb daganat a pancreas-vezeték epitel sejtjeinek mikroszkópos, nem invazív proliferációjából, az *intraepithelialis neoplasiából* (panIN) alakul ki (Basturk, Hong, Wood et al. 2015). A daganatok kisebb része makroszkópos cisztikus rákmegelőző állapotokból az *intraduktális papilláris mucinosus neoplasiából* (IPMN) és a *mucinosus cysticus neoplasiából* (MCN) fejlődik ki (European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas 2018).

Az IPMN a pancreas vezeték epiteliális sejtjeiből kiinduló papilláris, mucint termelő daganat, amely az érintett vezeték proximális tágulatát okozza. A leggyakoribb neoplasztikus pancreas cysta. A makroszkópos megjelenés alapján az IPMN-nek 3 altípusa különíthető el: 1) főágból

kiinduló; 2) oldalágból kiinduló; 3) kevert típus. A reszekátumok vizsgálata alapján főági és kevert IPMN esetén 43, illetve 45%-ban már invazív carcinoma mutatható ki, míg oldalági IPMN esetén csak 17%-ban. Az IPMN altípusok elkülönítése és a malignitás kialakulásának rizikóbecslése nélkülözhetetlen az alkalmazandó terápia szempontjából. Szövettanilag, a dysplasia foka alapján az IPMN 3 típusa különíthető el: 1) enyhe és közepes fokú; 2) súlyos fokú dysplasiával járó IPMN; 3) invazív carcinomával járó IPMN.

Az MCN jóval ritkább, mint az IPMN, szinte csak nőkben 30–50 éves kor között jelentkezik és csaknem kizárólag a pancreas testben és a farokban fordul elő. Az IPMN-nel szemben az MCN nem érinti a pancreas vezetékét és a mucinosus epitelium mellett ovárium típusú stroma jelenléte diagnosztikus értékű a szövettani vizsgálat során. A dysplasia foka alapján itt is 3 típus különíthető el: 1) enyhe és közepes fokú; 2) súlyos fokú dysplasiával járó MCN; 3) invazív carcinomával járó MCN. A műtéti reszekciók során az MCN 1/3-a már invazív carcinomát mutat (*William 2015*).

4. Klinikai tünetek

A betegség leggyakoribb tünete a hasi fájdalom, fogyás és a sárgaság (*Lakatos, Balázs, Kui et al. 2016*). A tünetek nem specifikusak, gyakran csak a betegség előrehaladott, inoperábilis stádiumában jelentkeznek.

A fájdalom jelentkezése rendszerint már nem reszekálható, előrehaladott a pancreas testben vagy a pancreas farokban elhelyezkedő daganatra utal, melyet a plexus coeliacus tumoros inváziója okozza.

A hasnyálmirigyrák korai tünete lehet:

- Diabetes, különösen, ha hirtelen, előzmények nélkül alakul ki 50 év felett, úgy, hogy a családban még nem fordult elő.
- A korábban megfelelően beállított cukorbetegségben a diabeteszes anyagcsere más okkal nem magyarázhatóan romlik.
- Sárgaság. A közös epevezeték mellett elhelyezkedő kis daganat kizárólagos tünete lehet a fájdalomtalanul kialakuló sárgaság és a tapintható epehólyag (Courvoisier-jel). A

sárgaság jelentkezése miatt hamarabb kerülnek e pancreas daganatok diagnózisra, így jobb a prognózisuk.

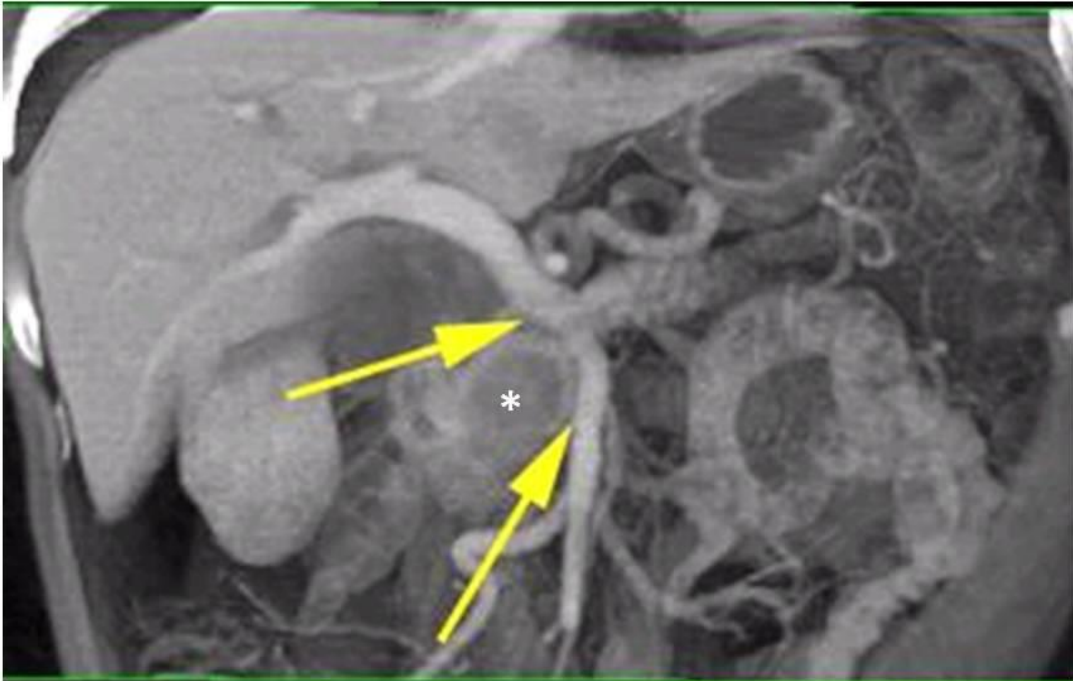
- Váll fájdalom, dysphagia, székelési ritmus megváltozása, letargia (*Keane, Horsfall, Rait et al. 2014*).

5. Kórisme

Laboratóriumi vizsgálatok. A májfunkciós eltérések, anaemia, gyorsult süllyedés, emelkedett CRP szint nem specifikus eltérések. A tumormarkerek közül leghasznosabb a CA 19-9 (karbohidrát antigén), amelynek pancreasrákban az érzékenysége 75%, specificitása 90%. A CA 19-9 tumorantigén nem specifikus a pancreas carcinomára. Szérumszintje emelkedett lehet epeúti és gyomor tumorokban, de benignus gasztroenterológiai betegségekben is, mint cholestasissal járó kórképekben, májcirrhosisban és akut pancreatitisben. A CA 19-9 vizsgálat álnegativitása gyakori Lewis negatív vércsoportú emberekben, mivel itt az antigén nem expresszálódik. A CA 19-9 segíti a kórkép diagnózisát, prognosztikus értéke van, mivel minél magasabb az értékük annál előrehaladottabb folyamatról van szó. Leginkább a kuratív műtét után a műtét sikerességének a megítélésében és a recidíva felismerésében használható. Nem alkalmas a normál populáció szűrővizsgálatára és nem alkalmas a korai diagnózisra, mivel szérumszintje rendszerint akkor emelkedik, ha a tumor mérete nagyobb, mint 3 cm (*Sakahara, Endo, Nakajima et al. 1986; Steinberg, Gelfand, Anderson et al. (1986)*).

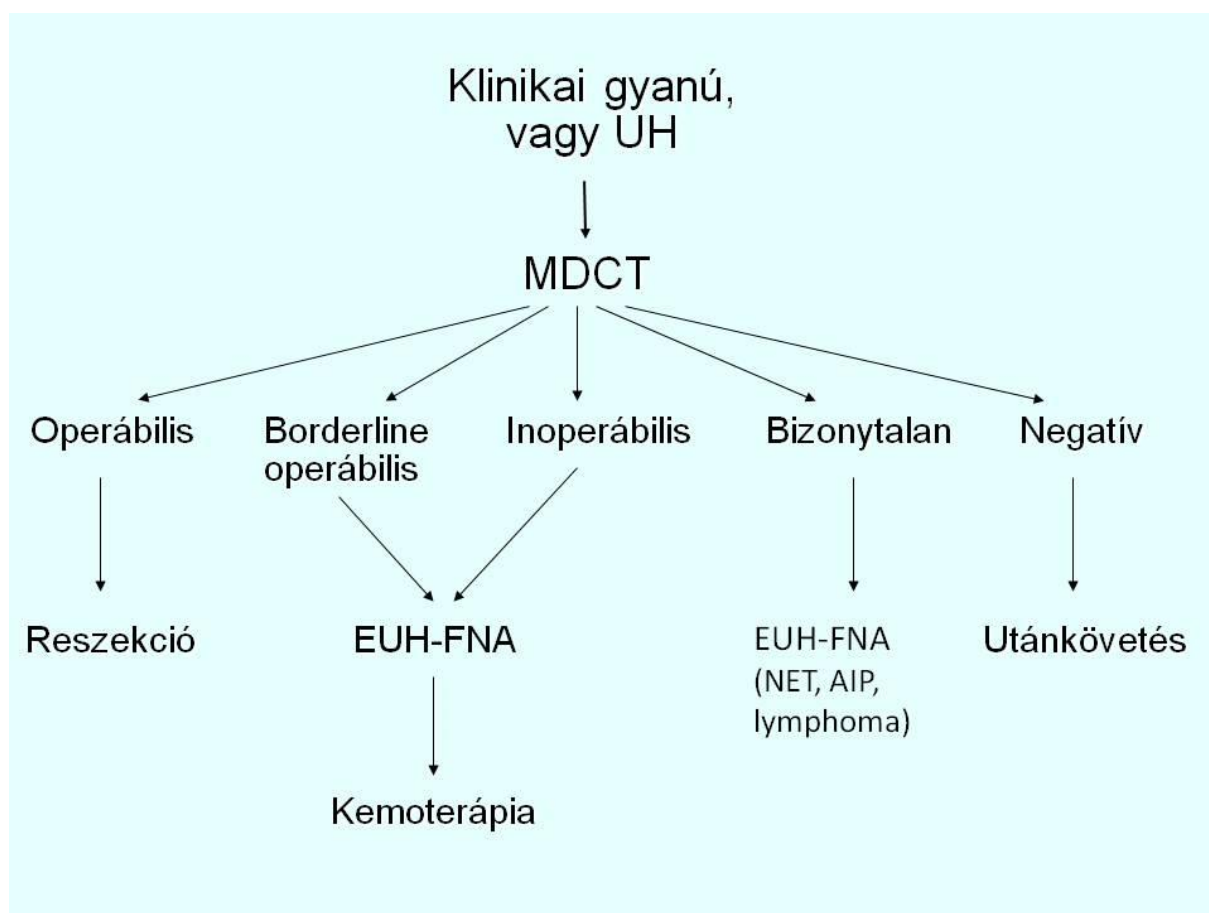
Képalkotó eljárások. A kórisme felállításában döntő szerepe van a képalkotó eljárásoknak. A hasi UH-vizsgálat az elsőként választandó képalkotó eljárás. A pancreasfejen lévő daganat a choledochus és a pancreas vezeték tágulatát okozza (kettős csatorna jel). Az UH-vizsgálat érzékenysége 3 cm-nél nagyobb daganatok esetén kiváló (95%), azonban a kisebb tumorok, ahol még lehetőség lenne a kuratív reszekcióra, rejtve maradhatnak. Obezitás, a belek gázossága, gyakorlatlan vizsgáló jelentősen rontja a vizsgálat hatékonyságát. Az UH vizsgálat nem alkalmas a pancreasrák lehetőségének a kizárására.

A multidetektoros CT (MDCT) az „arany standard” vizsgálmódszer a hasnyálmirigy-rák gyanúja esetén. Lényegesen hatékonyabb a kisebb tumorok kimutatásában, mint az ultrahang, a korrekt staging elvégzéséhez pedig nélkülözhetetlen (1. ábra).



1. ábra: Az MDCT vizsgálómódszer

A maximális diagnosztikus hatékonyság (90-os pontosság a diagnózisban és 85-95%-os a reszekabilitás megítélésében) a „pancreas-protokoll” alkalmazásával érhető el. Ez 3 mm vagy vékonyabb szeletvastagságot és 4 fázis (kontrasztanyag nélküli, artériás, parenchymás, vénás) vizsgálatát jelenti. A késői artériás fázisban a kevésbé vascularizált adenocarcinoma általában jól elkülönül a környező parenchymától, míg a vékony szeletvastagsággal a tumor mesenterialis erekkel való kapcsolata jól vizsgálható, illetve 3–5 mm-es máj vagy peritonealis metasztázisok is vizualizálhatóak, segítve a reszekabilitás eldöntését. A CT vizsgálatot a fentiek mellett érdemes a mellkasi és a kismedencei státusz tisztázására is felhasználni. A pancreas carcinoma diagnosztikus algoritmusát a 2. ábra mutatja.



2. ábra: A pancreas carcinoma diagnosztikus algoritmus

Az MDCT segítségével a kórisme, a betegség stádiuma, illetve ezzel együtt az operábilis kérdése az esetek többségében eldönthető *(Tamburrino, Riviere, Yaghoobi, Davidson–Gurusamy 2016)*.

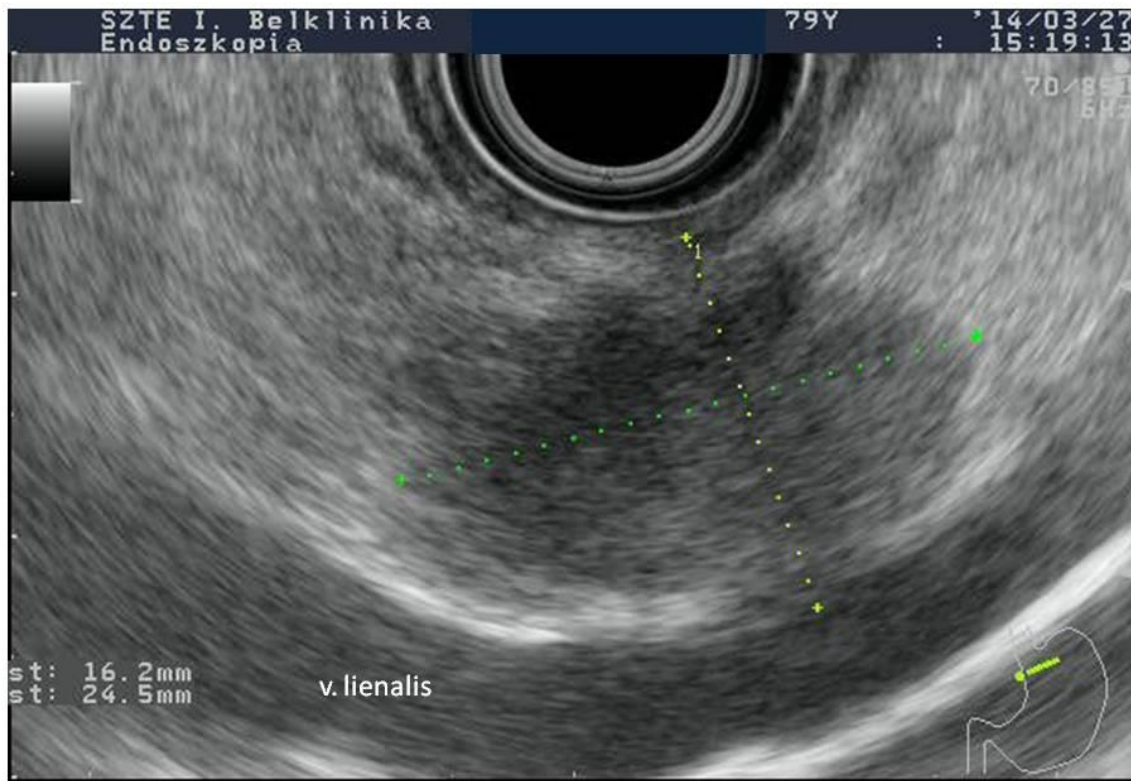
Az MR összességében nem hatékonyabb, mint az MDCT, de hasznos problémamegoldó modalitás lehet. Szerepe az MDCT-vel nem kellően karakterizálható hepatikus léziók megítélésében, az MDCT-vel nem kimutatható pancreatikus folyamatok diagnosztikájában, illetve a kontrasztanyag MDCT vizsgálat ellenjavallata esetén jelentős. MRCP a kettős csatorna jel megítélésével segítheti a diagnózist és nélkülözhetetlen az IPMN kórismézésében *(Konstantinou, Syrigos–Saif 2013)*.

A PET-CT sem bizonyult hatékonyabbnak a pancreas carcinoma diagnózisában, mint az MDCT *(Rijkers, Valkema, Duivenvoorden et al. 2014)*.

Az EUH vizsgálat diagnosztikus hatékonysága magas, érzékenysége és specificitása (98% és 89%) meghaladja az MDCT vizsgálatét *(Hewitt, McPhail, Possamai et al. 2012)*. Nem

Van-e remény a hasnyálmirigyrák kezelésében?

egyértelmű CT lelet esetén, kisebb, különösen a CT-vel nem látható apró neuroendokrin daganatok kimutatásában az EUH segíthet (3. ábra).



3. ábra: EUH vizsgálat

A cito/hisztológiai mintavétel nélkülözhetetlen az adenocarcinoma és a ritkább pancreas daganatok (laphám és acinus-sejt carcinoma, szolid pseudopapillaris daganat lymphoma, neuroendokrin tumor, pancreas metasztázis), valamint benignus kórképek (autoimmun pancreatitis, fokális pancreatitis) elkülönítésében. A cito/hisztológiai diagnózis inoperábilis esetben előfeltétele a palliatív kemoterápiának. EUH-vezérelt mintavétel preferálandó a perkután mintavétellel szemben, mert nagyobb a diagnosztikus hatékonyság, biztonságosabb és kisebb a szűrőcsatornán keresztüli tumorszóródás lehetősége. A mintavétel hátránya az alacsony (85%) negatív prediktív érték, azaz a negatív vizsgálati eredmény nem zárja ki a tumor lehetőségét. A pozitív eredményt szabad csak elfogadni, ami a 100%-os pozitív prediktív érték alapján megbízható (*Hebert-Magee, Bae, Varadarajulu et al. 2013*). A „core” mintavétel lehetővé teszi a diagnosztikus hatékonyságot növelő KRAS mutáció kimutatását, a

mikroRNS, illetve a kemoszenzitivitás vizsgálatát (*Fuccio, Hassan, Laterza et al. 2013; Brand, Adai, Centeno et al. 2014*).

Az epeúti elzáródás endoszkópos megoldása során az ERCP alkalmával kefecitológia/intraduktális biopszia is végezhető az epe/pancreas vezetékéből a citológiai/hisztológiai diagnózis felállításához, de a módszer diagnosztikus pontossága alacsony (*Navaneethan, Njei, Lourdasamy, Konjeti, Vargo–Parsi 2015*).

Diagnosztikus laparoszkópia a képalkotó vizsgálatok által nem detektált peritonealis és májattétek felfedezésére alkalmas. Alkalmazása a farokrégio daganatainál, rossz prognosztikai jelek esetén (magas CA19-9-érték, nagyméretű tumor, ascites jelenléte, nagy regionális nyirokcsomók) esetén jöhet szóba (*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2020*).

6. Kezelés

A pancreasrákot nagy volumenű harmadfokú centrumokban multidiszciplináris csapatmunka döntése alapján szükséges kezelni. A választandó terápiát a betegség stádiuma határozza meg.

Sebészi kezelés. A daganat sebészi eltávolítása az egyetlen kuratív terápia. A reszekabilitás kérdésében a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ajánlását tartjuk követendőnek (2. táblázat) (*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2020*).

2. táblázat. Pancreas carcinoma reszekálhatósága.

Egyértelműen reszekálható:

- távoli metasztázis hiánya,
- vena mesenterica superior (VMS) és vena portae (VP) radiológiailag megkímélt,
- truncus coeliacus (TC), arteria hepatica (AH), arteria mesenterica superior (AMS) körül zsírszöveti beszűrődés sem látható.

„Borderline” reszekálható:

- távoli metasztázis hiánya,
- vénák (VP, VMS) érintettsége (szűkület, diszlokáció), de a tervezett reszekció proximális és distális régiójában épek a vénák, így a reszekált vénaszakasz pótlása lehetséges,
- az arteria gastroduodenalis a tumor befogja, eléri az AH-t is, de a TC megkímélt,
- AMS-körfogat maximum 180°-ban érintett.

Nem reszekálható:

- igazolt távoli metasztázis vagy a reszekációs vonalon kívülre eső metasztázisok jelenléte,
- az AMS vagy TC körfogati beszűrődés meghaladja a 180°-ot,
- nem rekonstruálható VMS/VP szűkület,
- aorta vagy vena cava inferior invázió.

Fontos megemlíteni, hogy *egyértelműen reszekálható* pancreasrák esetén szövettani vizsgálat nem szükséges, műtét indikált. Amennyiben a daganat a pancreas fejére lokalizálódik, a műtét során a hasnyálmirigy fejet, a patkóbelet, valamint az epehólyagot, a distális közös epevezetékét és az aborális gyomorrészt távolítják el (Whipple műtét; rekonstrukció: gastrojejunostomia, choledochojejunostomia és pancreaticojejunostomia). A pylorusmegtartásos Whipple-műtét a táplálkozással kapcsolatos posztoperatív problémák (súlyvesztés, hasmenés, dömpingszindróma) elkerülésére, illetve mérséklésére választható. A hasnyálmirigy testben vagy a farokban lévő daganat esetén a test és a farok, valamint a lép eltávolítására kerül sor (distális pancreatectomia). A reszekációs műtétek mortalitása 1-5%,

morbiditása 30% a nagy centrumokban (3, 4). Az átlagos median túlélés 11,2-25,5 hónap (*Hidalgo, Cascinu, Kleeff et al. 2015*).

Kuratív R0 reszekció csupán az esetek 10-15%-ában lehetséges. Loco-regionális recidíva 25–67% között fordul elő. Amennyiben a reszekábilisnak gondolt folyamat műtéti feltárás során irreszekábilisnak bizonyul, pancreas biopszia elvégzése szükséges, illetve a sárgaság esetén epeúti bypass, gyomorürülési zavar esetén a duodenalis bypass elvégzése javasolt. Kifejezett hasi fájdalom esetén a nyitott plexus coeliacus blokád elvégzése mérlegelendő.

Epeúti obstrukció fennállásakor a műtét előtt ERCP és epeúti stentelés csak cholangitisre utaló tünetek vagy 2 héten túlra halasztott műtét esetén indokolt, mivel ERCP-t követően magasabb a posztoperatív szövődmények aránya (*Van der Gaag, Rauws, Van Eijck et al. 2010*).

Távoli metasztázis onkológiai kezelés alatti megjelenése esetén a sebészeti eltávolítás nem javasolt.

7. Onkológiai kezelés

Adjuváns kezelés

Reszekálható pancreasrák műtéti eltávolítást követően, amennyiben a beteg tolerálja, 6 hónapig adjuváns kemoterápia (gemcitabin vagy 5FU/leucovorin vagy gemcitabin-capecitabin) adása javasolt (*Illés, Torday–Czakó 2016; Oettle, Neuhaus, Hochhaus et al. 2013; Neoptolemos, Stocken, Bassi et al. 2010; Neoptolemos, Palmer, Ghaneh et al. 2016*).

Konverziós (neoadjuváns) kezelés

„Borderline” reszekábilis pancreasrák gyanúja esetén a daganat hisztológiai igazolása szükséges, melynek preferált módszere az EUH-FNA. Igazolt esetben konverziós/neoadjuváns céllal magas válaszártát mutató kemoterápia alkalmazható (FOLFIRINOX /5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin/ vagy gemcitabin+Nab-paclitaxel), amellyekkel 30% körüli eséllyel érhető el az onkológiai válasz kritériumai szerinti (minimum 30%-os méretbeli csökkenés) „downsizing”. Ez lehetővé teszi a kuratív célú resectiók elvégzését és javítja az R0 resectiók arányát (*He, Page, Weiss et al. 2014*).

Palliatív kezelés

Lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló pancreasrákban jó általános állapotú betegekben (Eastern Cooperative Oncology Group /ECOG/ 0-1) első vonalbeli kezelésként a legmagasabb evidenciaszinttel FOLFIRINOX, gemcitabin+Nab-paclitaxel vagy gemcitabin+erlotinib alkalmazása javasolható (Conroy, Desseigne, Ychou et al. and the Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, and the PRODIGE Intergroup 2011; Von Hoff, Ervin, Arena et al. 2013; Moore, Goldstein, Hamm et al, and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group 2007).

Az agresszív kezelésre alkalmatlan, vagy azt nem preferáló betegek esetében alacsonyabb evidenciaszinttel használható protokollok még a gemcitabin oxaliplatinnal, cisplattinnal, capecitabinnal és 5-FU-val való kombinációi.

Roszbab általános állapotú (pl. ECOG ≥ 2), rossz szervi funkciókkal rendelkező, vagy idős betegek részére első vonalban gemcitabin, esetleg capecitabin monoterápia javasolt. Másodvonalbeli kezelésként az első vonalban gemcitabin bázisú kezelést kapott betegeknél fluoropyrimidin, az első vonalban fluoropyrimidin alapú kezelést kapott betegeknél pedig gemcitabin bázisú kezelés javasolt. Amennyiben az első vonalas kezelésben nem szerepelt az oxaliplatin, másodvonalas használata javasolt (Wang-Gillam, Li, Bodoky et al. 2016).

A palliatív-szupportív ellátás elemei. A betegség rossz prognózisa miatt a kezelésben a palliatív-szupportív terápia kiemelt helyet foglal el.

Obstructio icterus a pancreas carcinomás betegek 70%-ban a diagnózis idején már fennálló tünet. Kezelés nélkül, progrediáló májelégtelenséghez és korai halálhoz vezet. Inoperábilis pancreas carcinoma okozta epeúti obstrukció elsődlegesen endoszkópos úton műanyag vagy 3 hónapnál hosszabb várható túlélés esetén öntáguló fémstent behelyezésével oldandó meg. Ha az ERCP nem kivitelezhető, akkor perkután transzhepatikus epeúti drenázs végzendő, ahol a későbbi internalizálására lehetőség szerint törekednünk kell. Alternatív megoldás az EUH-vezérelt epeúti drenázs elvégzése (Soderlund-Linder 2006).

Duodenum stenosis kialakulása esetén jó állapotú betegnél sebészi megoldás (GEA) javasolt, míg rossz általános állapot esetén, endoszkópos úton fémstent behelyezése, ez utóbbi azonban finanszírozási okok miatt egyelőre ritkább (Lakatos, Balázs, Kui et al. 2016).

A fájdalomcsillapítás a WHO fájdalomcsillapító lépcsőjének figyelembevételével, a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID), gyenge opioidok, erős opioidok, és adjuváns

analgetikumok szekvenciális alkalmazásával történhet. Terminális állapotú, szájon keresztül már nem táplálható betegnél különösen hasznosak a transzdermálisan alkalmazható erős opioidok. Hatástalanság vagy túlzott gyógyszerigény EUH-vezérelten elvégezhető plexus coeliacus blokádot vagy thoracoscopos splanchnicetomiát tehet szükségessé (*Johnson, Berry, Harris et al. 2010*).

A pancreas carcinomát kísérő maldigestio enzimszubsztitucióval kezelendő, míg a tumorelles kezelés sikerességét is hátráltató malnutritio miatt tápszerek adandók. Thromboprofilaxisként alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH) adása javasolt.

8. Ellenőrzés

A daganat műtéti eltávolítását követően 2 éven keresztül 6 havonta betegvizsgálat, CA 19-9 tumormarker (főleg akkor, ha a preoperatív emelkedett szérumszint műtét után csökkent) és hasi CT-vizsgálat elvégzése javasolt. A vizsgálatokat 2 év elteltével 12 havonta javasolt végezni.

Kórjóslat

Sikeres operációt követően 10-20% az 5 éves túlélés, melyet jelentősen befolyásol a tumor mérete: 2 cm-nél kisebb tumorok esetén jóval kedvezőbb a prognózis.

A rendkívül rossz prognózis oka az, hogy még a korai stádiumú pancreasrák esetében is rosszak a túlélési mutatók (5 éves túlélési mutatók stádiumok szerint: IA: 14%, IB: 12%, IIA: 7%, IIB: 5%, III: 3%, IV: 1%)

Műtét nélkül a pancreasrák nem gyógyítható, palliatív kemoterápia mellett 8-11 hónap az átlagos túlélés.

Megelőzés, szűrés

Az egyik legeredményesebb prevenció eszköz a dohányzás csökkentése.

A pancreasrák alacsony incidenciája és az olcsó, érzékeny, nem invazív diagnosztikus teszt hiánya miatt a populációsztű szűrés nem ésszerű. A hasnyálmirigy-rák szempontjából fokozott rizikójú egyének szűrése viszont már költséghatékonynak tűnik, lehetővé teszi a premalignus állapotok (PanIN, IPMN, MCN) és a daganat korai, még operálható stádiumban történő felismerését (3. táblázat).

3. Táblázat. Pancreas carcinoma szűrése javasolt

-
- Hasnyálmirigyák > 2 elsőfokú rokonban
 - Hasnyálmirigyák > 3 rokonban
 - Peutz-Jeghers-szindróma
 - Örökletes pankreatitis
 - CDKN2A mutáció hordozók
 - BRCA1/2 mutáció hordozók + hasnyálmirigyák > 1 elsőfokú rokonban
 - HNPCC + hasnyálmirigyák > 1 elsőfokú rokonban
-

CDKN: Örökletes atípusos multiple mole melanoma, BRCA: Örökletes emlő/petefészektumor, HNPCC: örökletes nem polipotikus colorektális carcinoma

Az örökletes sok szervet érintő rákszindrómák közül Peutz-Jeghers szindróma esetén elsőfokú rokon érintettségének hiányában is rendszeres szűrés javasolt. A többi rákszindrómában a hasnyálmirigyák előfordulási gyakorisága alacsonyabb (1. táblázat), így csak genetikai pozitívitás és egy elsőfokú hordozó esetén indokolt a szűrőprogramba való felvétel. Familiáris halmozódást mutató hasnyálmirigyák esetén legalább két elsőfokú rokon vagy egy elsőfokú és két másik rokon érintettsége esetén indokolt a rendszeres szűrővizsgálat (*Canto, Harinck, Hruban et al. 2013*). Örökletes pancreas carcinomás beteg esetén a BRCA2, PALB2, ATM és a CDKN2A gének mutációját célszerű vizsgálni. Mutáció igazolása esetén az érintett gén vizsgálata javasolt a családtagoknál. A mutációt hordozó családtagok szűrése indokolt, míg ha nincs jelen az adott családtagban a mutáció, akkor a carcinoma rizikó az átlagpopulációéval azonos. Ha génmutáció nem igazolható, valamennyi családtagot érdemes bevonni a szűrési programba. A szűrés akkor a leghatékonyabb, ha a pancreas carcinoma élethosszig tartó rizikója nagyobb, mint 16%.

A szűrés évente végzett EUH és/vagy MR/MRCP képalkotó vizsgálatokkal történik 50 éves kortól kezdődően. Örökletes pancreatitisben szenvedőknél már 40 éves korban indokolt a szűrés megkezdése (*Canto, Harinck, Hruban et al. 2013; Pereira, Oldfield, Ney et al. 2020*). Pancreatogen diabetes mellitus kezelésében előnyben kell részesíteni a pancreasrák rizikóját 70%-kal csökkentő metformint.

9. Mucinosus pancreas cysták kezelése és ellenőrzése

MCN és főági IPMN esetén a lokalizációtól függően részleges pancreatectomia javasolt. Tüneteket okozó vagy a malignizálódás nagy rizikóját mutató oldalági típusban részleges pancreatectomia javasolt. Magas műtéti rizikó esetén vagy ha a beteg visszautasítja a műtétet alternatív megoldás az EUH-vezérelt cysta abláció paclitaxel injektálásával vagy radiofrekvencia alkalmazásával.

Tünetmentes, malignizálódás rizikóit nem mutató oldalági IPMN ellenőrzése javasolt 6 havonta MRCP/EUH vizsgálattal és szérum CA 19-9 meghatározással. Benignus MCN eltávolítását követően recidívával nem kell számolni, utánkövetés nem szükséges. IPMN reszekcióját követően az 5-30%-ban előforduló recidíva miatt ellenőrzés javasolt. Nem invazív IPMN esetén évente, invazív IPMN reszekcióját követően 6 havonta MRCP/EUH és szérum CA 19-9 meghatározása javasolt (*Solomon, Das, Brand et al. 2012*).

Irodalomjegyzék

BASTURK, O., HONG, S. M., WOOD, L. D., ET AL. (2015) A Revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol.*, 39. pp. 1730–1741.

BOSETTI, C., ROSATO, V., LI, D., ET AL. (2014) Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol.*, 25. pp. 2065–2072.

BRAND, R. E., ADAI, A. T., CENTENO, B. A., ET AL. (2014) A microRNA-based test improves endoscopic ultrasound-guided cytologic diagnosis of pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 12. pp. 1717–1723.

CANTO, M. I., HARINCK, F., HRUBAN, R. H., ET AL. (2013) On behalf of the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*, 62. pp. 339–347.

CONROY, T., DESSEIGNE, F., YCHOU, M., ET AL. AND THE GROUPE TUMEURS DIGESTIVES OF UNICANCER, AND THE PRODIGE INTERGROUP (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.*, 364. pp. 1817–1825.

EIBL, G., CRUZ-MONSERRATE, Z., KORC, M., ET AL. (2018) Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *J Acad Nutr Diet.*, 118(4). pp. 555-567.

EUROPEAN STUDY GROUP ON CYSTIC TUMOURS OF THE PANCREAS (2018) European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*, 67(5). pp. 789-804.

FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., ERVIK, M., ET AL. (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France. *International Agency for Research on Cancer*. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed December 2013.

FUCCIO, L., HASSAN, C., LATERZA, L., ET AL. (2013) The role of K-ras gene mutation analysis in EUS-guided FNA cytology specimens for the differential diagnosis of pancreatic solid masses: a meta-analysis of prospective studies. *Gastrointest Endosc.*, 78. pp. 596–608.

GILLEN, S., SCHUSTER, T., MEYER, Z. B. C., ET AL. (2010) Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.*, 7. e1000267.

HARIHARAN, D., SAIED, A.–KOCHER, H. M. (2008) Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB.*, Oxford 10. pp. 58-62.

HE, J., PAGE, A. J., WEISS, M., ET AL. (2014) Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? *World J Gastroenterol.*, 20. pp. 2255–2266.

HEBERT-MAGEE, S., BAE, S., VARADARAJULU, S. ET AL. (2013) The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology*, 24. pp. 159-171.

HEWITT, M. J., MCPHAIL, M. J., POSSAMAI, L. ET AL. (2012) EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.*, 75. pp. 319-331.

HIDALGO, M., CASCINU, S., KLEEFF, J., ET AL. (2015) Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology*, 15. pp. 8-18.

ILLÉS D., TORDAY L.–CZAKÓ L. (2016) A pancreascarcinoma korszerű kezelése. *Onkológia & hematológia*, 5. pp. 22-30.

JOHNSON, C. D., BERRY, D. P., HARRIS, S., ET AL. (2010) An open randomised comparison of clinical effectiveness of protocol-driven opioid analgesia, celiac plexus block or thoracoscopic splanchnicectomy for pain management in patients with pancreatic and other abdominal malignancies. *Pancreatology*, 9. pp. 755-763.

KEANE, M. G., HORSFALL, L., RAIT, G., ET AL. (2014) A case-control study comparing the incidence of early symptoms in pancreatic and biliary tract cancer. *BMJ Open*, 4. e005720.

KHALAF, N., EL-SERAGM, H. B., ABRAMS, H. R.–THRIFT, A. P. (2020) Burden of Pancreatic Cancer-From Epidemiology to Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, pii: S1542-3565(20). pp. 30276-30277.

KONSTANTINOU, F., SYRIGOS, K. N.–SAIF, M. W. (2013) Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMNs): epidemiology, diagnosis and future aspects. *JOP*, 14. pp. 141-144.

LAKATOS G., BALÁZS A., KUI, B. ET AL. (2016) Pancreatic Cancer: Multicenter Prospective Data Collection and Analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. *J Gastrointestin Liver Dis.*, June 2016. 2. pp. 219-225.

MAISONNEUVE, P., LOWENFELS, A. B. (2015) Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.*, 44. pp. 186-198.

MOORE, M. J., GOLDSTEIN, D., HAMM, J., ET AL, AND THE NATIONAL CANCER INSTITUTE OF CANADA CLINICAL TRIALS GROUP. (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.*, 25. pp. 1960–1966.

NAVANEETHAN, U., NJEI, B., LOURDUSAMY, V., KONJETI, R., VARGO, J. J.–PARSI, M. A. (2015) Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.*, 81(1). pp. 168-176.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2020.

https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.

NEOPTOLEMOS, J. P., PALMER, D., GHANEH, P., ET AL. (2016) ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.*, 34, 2016 (suppl; abstr LBA4006).

NEOPTOLEMOS, J. P., STOCKEN, D. D., BASSI, C., ET AL. (2010) Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010 Sep 8. 304(10). pp. 1073-1081. doi: 10.1001/jama.2010.1275.

OETTLE, H., NEUHAUS, P., HOCHHAUS, A., ET AL. (2013) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*, 310. pp. 1473–1481.

PEREIRA, S. P., OLDFIELD, L., NEY, A., ET AL. (2020) Early detection of pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2020 Mar 2. pii: S2468-1253(19)30416-9.

RAIMONDI, S., LOWENFELS, A. B., MORSELLI-LABATE, A. M., ET AL. (2010) Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 24. pp. 349–358.

RIJKERS, A. P., VALKEMA, R., DUIVENVOORDEN, H. J., ET AL. (2014) Usefulness of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.*, 40. pp. 794–804.

SAKAHARA, H., ENDO, K., NAKAJIMA, K. ET AL. (1986) Serum CA 19-9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer*, 57. pp. 1324-1326.

SIEGEL, R., MA, J., ZOU, Z., ET AL. (2014) Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.*, 64. pp. 9–29.

SODERLUND, C., LINDER, S. (2006) Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.*, 63. pp. 986–995.

SOLOMON, S., DAS, S., BRAND, R., ET AL. (2012) Inherited pancreatic cancer syndromes. *Cancer J.*, 18. pp. 485–491.

STEINBERG, W. M., GELFAND, R., ANDERSON, K. K., ET AL. (1986) Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology*, 90. pp. 343-349.

SZMOLA R., FARKAS G., HEGYI P., ET AL. (2015) Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport, Hungarian Pancreatic Study Group. Pancreatic cancer. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orvosi Hetilap*, 156. pp. 326-339.

TAMBURRINO, D., RIVIERE, D., YAGHOUBI, M., DAVIDSON, B. R.–GURUSAMY, K. S. (2016) Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, 9. CD011515.

VAN DER GAAG, N. A., RAUWS, E. A., VAN EIJCK, C. H., ET AL. (2010) Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.*, 362. pp. 129-137.

VON HOFF, D. D., ERVIN, T., ARENA, F. P., ET AL. (2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.*, 369. pp. 1691–1703.

WANG-GILLAM, A., LI, C. P., BODOKY, G., ET AL. (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2016 Feb 6. 387(10018). pp. 545-557. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1. Epub 2015 Nov 29.

WILLIAM, R. B. (2015) Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol.*, 6. pp. 375-388.

WOOD, L. D., YURGELUN, M. B.–GOGGINS, M. G. (2019) Genetics of Familial and Sporadic Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, 156(7). pp. 2041-2055.

Ábrajegyzék

1. ábra. Pancreas fej carcinoma CT képe. A coronális rekonstrukció során jól megítélhető a daganat (csillag) viszonya a véna portaehoz és a véna mesenterica superiorhoz (nyilak).

2. ábra. Hasnyálmirigy térszűkítő folyamatainak diagnosztikus algoritmus.

MDCT: multidetektoros komputertomografia, EUH: endoszkópos ultrahang, FNA: vékonytű aspiráció, NET: neuroendokrin tumor, AIP: autoimmun pancreatitis

3. ábra. Operábilis T2N0M0 hasnyálmirigy tumor (nyilak) a pancreas farokban EUH során.