

RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU KARCINOMU PANKREATU

THE RISK FACTORS OF PANCREATIC CANCER

KOLLÁROVÁ H.¹, JANOUTOVÁ G.¹, FORETOVÁ L.², MARTÍNEK A.³, SHONOVÁ O.⁴, PROCHÁZKA V.⁵, HORÁKOVÁ D.¹, ČÍZEK L.¹, JANOUT V.¹

¹ ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ LF UP V OLOMOUCI

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

³ FAKULTNÍ NEMOCNICE S POLIKLINIKOU OSTRAVA

⁴ NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE, A.S.

⁵ FAKULTNÍ NEMOCNICE V OLOMOUCI

Souhrn

Přehledný článek, který informuje o hlavních skupinách potenciálních neovlivnitelných a ovlivnitelných rizikových faktorů u karcinomu pankreatu. V závěru je zdůrazněna potřeba dalšího podrobného epidemiologického studia těchto rizikových faktorů, aby byly více objasněny a tím otevřena cesta k prevenci tohoto onemocnění.

Klíčová slova: karcinom pankreatu, rizikové faktory

Summary

This review article deals with non-suggestible and suggestible risk factors in pancreatic carcinoma. Its conclusion emphasizes the need for further detailed epidemiological study of these factors in order to clarify them, thus opening the way for prevention of this disease.

Key words: pancreatic carcinoma, risk factors

Úvod

Karcinom pankreatu patří mezi významné nádorové lokalizace nejen proto, že jeho incidence v České republice neustále stoupá, ale i pro svoji vysokou smrtnost a krátkou dobu přežití (1). Zatímco incidence byla v roce 1980 v přepočtu na 100 000 osob 10,2 a v roce 1990 13,6, v roce 2002 je to již 16,3 a podobný vzestupný trend má i mortalita. Problém je i s včasným zachytem tohoto závažného onemocnění, protože v 1. stádiu se zachytí pouze 5 % onemocnění, ve 2. st. 5 %, ve 3. st. 10 %, ve 4. st. 40 % a u 40 % není stádium zachytu známo. V České republice je karcinom pankreatu 8 nejčastějším nádorovým onemocněním s incidencí 1663 nových onemocnění za rok (2). Hlavním problémem u karcinomu pankreatu, který souvisí s omezenými možnostmi prevence, je neznalost jeho etiologie, kdy jediným prokázaným rizikovým faktorem je kouření, které je však odpovědné jen asi za 20 % všech případů onemocnění.

Cílem tohoto přehledu bylo ukázat, jaké rizikové faktory jsou podezřívány z možného etiologického působení u této nemoci.

Rizikové faktory neovlivnitelné

Věk

Karcinom pankreatu je onemocnění, které se vyskytuje vzácně u mladých jedinců do 30let. V USA je medián věku 71 let a hlavní věkové rozpětí je od 65 do 79 let (3). Většinou se toto onemocnění vyskytuje ve věku 45 až 80 let, průměrný věk v době stanovení onemocnění je asi 59 let (4, 5). V České republice incidence v jednotlivých věkových skupinách narůstá s přibývajícím věkem od hodnot 0,01 - 1,47 ve věku do 40 let k hodnotám až 22,29 u osob do 60 let věku, s nejvyšší incidencí

ve věkových skupinách starších 60 let dosahující až 96,59 na 100 000 obyvatel příslušné věkové skupiny (1, 2).

Pohlaví

Karcinom pankreatu se častěji vyskytuje u mužského pohlaví, některé údaje z USA ukazují poměr mezi muži a ženami ve věkové skupině 40-59 let 1,7:1,0 a ve skupině 70 a více let 1,3:1,0 (3). Také v ČR je vyšší výskyt u mužů v poměru 1,3:1,0 - 2,0:1,0 (6, 7).

Urbanizace

Srovnáním výskytu karcinomu pankreatu ve vesnické a městské aglomeraci jsou vidět určité rozdíly, ve smyslu vyššího výskytu v městských aglomeracích (8), i když výsledky nejsou zcela jednoznačné. Je třeba také zvážit příslušnost rasovou (černošské obyvatelstvo) (9) nebo příslušnost k některým náboženstvím, které by mohly ovlivnit výskyt tohoto onemocnění a uplatnit se jako zavádějící faktor - confounding (výživa, kouření, diabetes).

Hereditární faktory

Úloha hereditárních faktorů není ještě zcela objasněna, i když některé studie na jejich vliv ukazují. Až 5% případů může mít dědičnou etiologii a u příbuzných prvního stupně se předpokládá až trojnásobné riziko onemocnění. Nádory slinivky mohou být součástí syndromů jako jsou autozomálně dominantně dědičná hereditární pankreatitida, Li-Fraumeni syndrom (gen *TP53*), hereditární syndrom nádorů prsu (gen *BRCA2*), Lynchův syndrom II (geny *MLH1*, *MSH2* a další), Gardnerův syndrom (gen *APC*), syndrom familiárního melanomu (gen *CDKN2A*), syndrom von Hippel-Lindau (gen *VHL*), syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie typ I. (gen *MEN1*), ataxia teleangiectatica (gen *ATM*) a další (6, 10, 11, 12).

Rizikové faktory ovlivnitelné

Kouření

Kouření patří k nejdůležitějším rizikovým faktorům pro vznik karcinomu pankreatu (13). Řada publikovaných epidemiologických studií ukazuje na vliv kouření při vzniku karcinomu pankreatu, přičemž relativní riziko se pohybuje od 2 do 6 v závislosti na délce kouření a počtu vykouřených cigaret (14, 15). Také kouření dýmky a doutníků zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu 2 krát (16). Vliv tabákového kouře na vznik karcinomu pankreatu je vysvětlován zejména působením N-nitrosaminů na pankreas.

Výživa

Pankreas jako orgán je úzce spojen s trávicí soustavou a vstřebáváním živin a proto se strava významným způsobem podílí na vzniku karcinomu pankreatu. Zejména vyšší výskyt živočišných tuků a cholesterolu, bílkovin a také celkově zvýšený energetický přísun jsou rizikovými faktory pro vznik karcinomu pankreatu. Riziko vzniku karcinomu pankreatu při BMI větší nebo rovno 30 je 1,81 (15, 17). Studie u japonské populace ukázala, že denní konzumace masa zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu (18). Také příprava stravy v podobě smažení a grilování zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu. Při tomto způsobu úpravy dochází k pyrolýze bílkovin a vznikají látky, které jsou považovány za kancerogenní. Také při nadbytku tuků v potravě se zvyšuje podíl lipoperoxidů a volných kyslíkových radikálů a peroxidace tuků se ještě zvyšuje nevhodnou tepelnou úpravou (6). Výrazné protektivní vliv má naopak konzumace ovoce a zeleniny, které jsou pokládány za jedinečné a nenahraditelné přírodní zdroje látek s protinádorovými účinky, kde se uplatňuje jednak kombinace vitamínu, vlákniny a minerálních látek s celou řadou dalších tzv. bioaktivních látek (19, 20). Také komplexní neškrobové polysacharidy mají ochranný efekt při vzniku karcinomu pankreatu (17, 21).

Káva

Konzumace kávy byla sledována v celé řadě epidemiologických studií, ale většina neprokázala přesvědčivý vztah mezi konzumací kávy a vyšším rizikem karcinomu pankreatu. Některé studie na slabou, ale reálnou asociaci poukazují (18), zde je třeba ale brát v úvahu i další přidružené vlivy, které se mohou uplatnit jako confounding případně bias, a to zejména kouření cigaret.

Alkohol

Konzumace alkoholu zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu. Relativní riziko se v některých epidemiologických studiích pohybovalo kolem 3 a týkalo se osob s vyšší konzumací alkoholických nápojů než 6 nápojů za den (22). Mechanismus účinku alkoholických nápojů může být přímý (přítomnost kancerogenních látek) nebo nepřímý (nutriční deficeience). I u konzumace alkoholických nápojů je potřeba vzít v úvahu vliv kouření jako zavádějícího faktoru, protože konzumace alkoholu a kouření se často vyskytují společně.

Pracovní prostředí

Posoudit vliv jednotlivých faktorů pracovního prostředí je poměrně obtížné, protože sledované skupiny pracovníků exponovaných jednotlivým noxám nejsou příliš početné, nicméně se ukazuje, že vliv faktorů pracovního prostředí na vznik karcinomu pankreatu není příliš velký, i když některé studie poukazují na vyšší výskyt tohoto onemocnění u některých profesí, např. v chemickém průmyslu, v dopravě, ve stavebnictví, v textilním průmyslu, při zpracování dřeva, v zahradnictví a v některých dalších odvětvích, kde se riziko (OR) pohybuje od 1,7 při práci s herbicidy do 11,1 při práci s cementem a dalšími materiály ve stavebnictví (23, 24), ale také sedavé zaměstnání zvyšuje riziko vzniku tohoto karcinomu (25). Vzhledem k tomu, že nádorová onemocnění patří do kategorie onemocnění s multifaktoriální etiologií, mohou být faktory pracovního prostředí ovlivňo-

vány ostatními faktory životního stylu nebo faktory hereditárními.

Azbest

Úloha azbestu jako rizikového faktoru pro vznik karcinomu pankreatu není ještě zcela objasněna, i když některé studie na tento vliv poukazují, což bylo popsáno např. u automechaniků (26) nebo pracovníků, kteří byli exponováni krokydolit (27).

Ionizující záření

Ionizující záření je dalším faktorem pracovního prostředí, které je dáváno do souvislosti se vznikem karcinomu pankreatu s rizikem až 4,3 (24), i když některé studie tento vliv jednoznačně nepotvrzují. Také elektromagnetické pole zvyšuje 1,8 krát riziko vzniku karcinomu pankreatu (25).

Ropné produkty a fosilní paliva

Vyšší incidence karcinomu pankreatu byla pozorována u pracovníků, kteří přišli do styku zejména s různými ropnými produkty (28). Práce v petrochemickém průmyslu při dostatečně dlouhé expozici zvyšuje relativní riziko od 2 do 9 (29).

Gumárenský, kožedělný, textilní průmysl

Některé činnosti v těchto průmyslových odvětvích jsou dávány do souvislosti s vyšším rizikem karcinomu pankreatu, kde riziko se pohybuje od 2 do 5 (23, 30).

Pesticidy, herbicidy, fungicidy

Expozice těmto látkám je zodpovědná za zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu, které je okolo 2 (24). Také dlouhodobá expozice DDT a jeho derivátům je zodpovědná za vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu (31). Také práce s insekticidními látkami při současném působení fungicidních nebo herbicidních látek může toto riziko zvyšovat (32).

Diabetes mellitus

Některé studie ukazují na vztah mezi tímto onemocněním a vznikem karcinomu pankreatu s rizikem od 2,4 do 6,7 (15, 33). Je třeba zvážit vliv dalších faktorů podílejících se na vzniku diabetu, jako je vysoké BMI, vysoký energetický přísun, kouření, délka trvání onemocnění, insulinorezistence a další, z nichž některé patří k samostatným rizikovým faktorům pro vznik karcinomu pankreatu a ukazují na složitost při stanovení etiologických faktorů při vzniku karcinomu pankreatu (34).

Chronická pankreatitida

Onemocnění chronickou pankreatitidou patří také mezi rizikové faktory, které zvyšuje riziko vzniku karcinomu pankreatu a kde se riziko pohybuje od 3,6 do 24,3 také v závislosti na délce sledování, konzumaci alkoholu a výživě (35).

Gastrektomie, cholecystitida, cholelithiáza

O uvedených onemocněních se také uvažuje v souvislosti se vznikem karcinomu pankreatu. U gastrektomie pro peptické onemocnění se riziko pohybuje kolem 5 (21), ale je třeba vzít v úvahu i další ovlivňující faktory, zejména kouření. Také u pacientů s cholelithiázou a po cholecystektomii existuje vyšší riziko vzniku karcinomu pankreatu. Některé studie ukazují riziko kolem 2,51 (36), ale většina studií ukazují vliv podstatně nižší kolem 1,3.

Alergická onemocnění

Některá alergická onemocnění jsou také dávána do souvislosti s vyšším výskytem karcinomu pankreatu, ale výsledky zatím nedávají jednoznačnou odpověď a je zde možná souvislost s léčbou těchto onemocnění, jiné studie tento vztah nepotvrzují (37).

Závěr

V etiologii karcinomu pankreatu je řada suspektních rizikových faktorů, které však vyžadují další podrobné epidemiologické studium, aby byly potvrzeny a tím otevřely cestu k prevenci tohoto onemocnění.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR9029-4/2006.

Literatura

1. Leffler J. Karcinom pankreatu 2005 současný stav problematiky diagnostiky a léčby. *Interní Med pro Praxi* 2005; 7(7-8): 360-3.
2. SVOD. Incidence a mortalita C25 - ZN slinivky břišní, vývoj v čase: 1977-2002. [Online]. URL.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47(1):5-27. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 1997; 47(2):68.
4. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 1992; 42(1):19-38.
5. Fontham ET, Correa P. Epidemiology of pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989; 69(3):551-67.
6. Bauer J. *Onkologie praktického lékaře*. Praha: Anomal; 1994.
7. Zavoral M. Nádory pankreatu, žlučových ústrojí a Vaterovy pailly. In: Mařatka Z. *Gastroenterologie*. Praha: Karolinum Praha, 1999. s. 385-405.
8. Maruchi N, Brian D, Ludwig J, et al. Cancer of the pancreas in Olmsted County, Minnesota, 1935-1974. *Mayo Clin Proc* 1979; 54(4):245-9.
9. Silverman DT, Hoover RN, Brown LM, et al. Why do Black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than White Americans? *Epidemiology* 2003; 14(1):45-54.
10. Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, et al. Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a family study. *Br J Cancer* 1985; 52(2):271-3.
11. Lynch HT, Fusaro L, Lynch JF. Familial pancreatic cancer: a family study. *Pancreas* 1992; 7(5):511-5.
12. Lindor MN, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(14):1039-71.
13. IARC. 1986. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 38, Tobacco Smoking. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
14. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2(6051):1525-36.
15. Larsson SC, Permert J, Hakansson N, et al. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer* 2005; 93(11):1310-5.
16. Wynder EL, Hall NE, Polansky M. Epidemiology of coffee and pancreatic cancer. *Cancer Res* 1983; 43(8):3900-6.
17. Fiala J. Strava, výživa a související faktory v etiologii a prevenci nádorových onemocnění. *Onkologická péče* 2000; 4(4) :10-4.
18. Hirayama T. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19(3):208-15.
19. Hrubá D. Příčiny zhoubných nádorů v životním prostředí. *Onkologická péče* 2000; 4(4):2-4.
20. Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC, Ghadirian P; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2005; 114(5):817-23.
21. Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76(1): 49-60.
22. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. Alcohol and mortality. A ten-year Kaiser-Permanente experience. *Ann Intern Med* 1981; 95(2): 139-45.
23. Partanen T, Kauppinen T, Degerth R, et al. Pancreatic cancer in industrial branches and occupations in Finland. *Am J Ind Med* 1994; 25(6):851-66.
24. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajarvi A. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology* 1995; 6(5):498-502.
25. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, et al. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med* 2003; 45(3):305-15.
26. Hansen ES. Mortality of auto mechanics. A ten-year follow-up. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15(1):43-6.
27. Newhouse ML, Matthews G, Sheikh K, et al. Mortality of workers at acetylene production plants. *Br J Ind Med* 1988; 45(1):63-9.
28. Hanis NM, Holmes TM, Shallenberger G, Jones KE. Epidemiologic study of refinery and chemical plant workers. *J Occup Med* 1982; 24(3):203-12.
29. Norell S, Ahlbom A, Olin R, et al. Occupational factors and pancreatic cancer. *Br J Ind Med* 1986; 43(11):775-8.
30. Zhang Y, Cantor KP, Lynch CF, et al. Occupation and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med* 2005; 47(4):392-8.
31. Garabrant DH, Held J, Langholz B, et al. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(10):764-71.
32. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001; 39(1):92-9. Erratum in: *Am J Ind Med* 2001; 40(2):225-6.
33. Farrow DC, Davis S. Risk of pancreatic cancer in relation to medical history and the use of tobacco, alcohol and coffee. *Int J Cancer* 1990; 45(5): 816-20.
34. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005; 294(22):2872-8.
35. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(20):1433-7.
36. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al. Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 99(5):742-6.
37. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, et al. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(8):1908-16.

Došlo: 12. 4. 2006
Přijato: květen 2006