

# Autoimunitní pankreatitida jako rizikový faktor karcinomu pankreatu

## Autoimmune pancreatitis as a risk factor of pancreatic cancer

Solil D.<sup>1</sup>, Dítě P.<sup>1,2</sup>, Kianička B.<sup>3</sup>, Bojková M.<sup>4</sup>, Uvírová M.<sup>5</sup>, Přecechtělová M.<sup>1</sup>, Dolina J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> LF OU Ostrava

<sup>3</sup> II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup> Gastroenterologické oddělení, Interní klinika kardiologická LF OU a FN Ostrava

<sup>5</sup> EUC – CGB Laboratoř Ostrava

### Souhrn

**Východiska:** Autoimunitní pankreatitida (AIP) je forma chronické pankreatitidy, která se projevuje klinicky obstrukčním ikterem, histologicky infiltrací parenchymu slinivky zánětlivými buňkami vedoucí k chronickému zánětu s fibrotizací a terapeuticky dobrou odpovědí na kortikoterapii. Svými klinickými projevy může připomínat maligní onemocnění, a proto diagnostika bývá obtížná a vyžaduje multidisciplinární tým (gastroenterolog, endoskopista, radiolog, chirurg, patolog). Rozlišujeme dva typy AIP. První typ je asociovaný s elevací sérového IgG4 a systémovými projevy (IgG4 related diseases). Druhý typ bez elevace IgG4 bývá typicky spojován s výskytem idiopatických střevních zánětů, především s ulcerózní kolitidou. K základní léčbě symptomatické AIP patří kortikoterapie v iniciační dávce 0,6–1 mg/kg/den v prvních 2–4 týdnech s následnou postupnou detrakcí z obavy častých relapsů. Chronický zánět, potažmo chronická pankreatitida je dobře známým rizikovým faktorem pro vznik nádorového bujení. Vliv na kancerogenezi u AIP je široce diskutovaný, ale vzhledem k vzácnosti onemocnění a nevelkým počtům studií se odhady rizik liší. Pankreatický karcinom se vyskytuje v naprosté většině u osob s 1. typem autoimunitní pankreatitidy. Může být překvapivé, že zvýšený výskyt malignit u pacientů s AIP se netýkal pouze karcinomu slinivky, ale mnohdy dokonce i častější bylo zastoupení karcinomu extrapancreaticky (rakovina žaludku, plic a prostaty). Uvažuje se i o konceptu, že AIP může vznikat z koexistujících malignit jako paraneoplastický syndrom. Depistáž pacientů s AIP stran možné kancerogeneze by neměla být opomíjena. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je seznámit čtenáře se vzácnou (autoimunitní) formou chronické pankreatitidy s nutností její depistáže s ohledem na potenciální riziko vzniku malignity.

### Klíčová slova

chronická pankreatitida – autoimunitní pankreatitida – IgG4 asociované onemocnění – karcinom pankreatu

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



**MUDr. David Solil**

Interní gastroenterologická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 340/20  
625 00 Brno  
e-mail: david.solil@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 8. 2024

Přijato/Accepted: 17. 9. 2024

doi: 10.48095/ccko2024420

**Summary**

**Background:** Autoimmune pancreatitis (AIP) is a form of chronic pancreatitis that presents clinically with obstructive icterus, histologically with infiltration of pancreatic parenchyma by inflammatory cells leading to chronic inflammation with fibrosis, and therapeutically with good response to corticosteroid therapy. Clinically, it may resemble malignant disease, making diagnosis difficult and requiring a multidisciplinary team (gastroenterologist, endoscopist, radiologist, surgeon, pathologist). Two types of AIP are distinguished. Type 1 is associated with elevated serum immunoglobulin IgG4 and systemic manifestations (IgG4 related diseases). Type 2, without IgG4 elevation, is typically associated with the occurrence of idiopathic inflammatory bowel disease, especially ulcerative colitis. The first line treatment of symptomatic AIP is corticotherapy with an initial dose of 0.6–1 mg/kg/day for the first 2–4 weeks, followed by a gradual de-escalation to prevent frequent relapses. Chronic inflammation, or chronic pancreatitis, is a well-known risk factor for the development of malignancy. The association between carcinogenesis and AIP is widely discussed, but due to the rarity of the disease and a small number of studies, risk estimates vary. Pancreatic carcinoma development is most common in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. However, it has been observed that the incidence of extra-pancreatic cancer (stomach, lung, and prostate cancer) is often equal or even higher. It is also considered that AIP may develop from coexisting malignancies as a paraneoplastic syndrome. Screening of patients with AIP for potential carcinogenesis should not be overlooked. **Purpose:** The aim of this review article is to point out a rare (autoimmune) form of chronic pancreatitis with the necessity of follow up with regard to the potential risk of malignancy.

**Key words**

chronic pancreatitis – autoimmune pancreatitis – IgG4 related diseases – pancreatic cancer

**Úvod**

Termín autoimunitní pankreatitida poprvé zavedl Yoshida et al. v roce 1995 [1]. Autoimunitní pankreatitida je specifická forma chronické pankreatitidy, pro kte-

rou je charakteristická perzistující difuzní nebo fokální inflamace s nejčastějším klinickým projevem bezbolestivého či diskrétně bolestivého obstrukčního ikteru. Tento stav může postupně vést

k fibrotizaci funkční pankreatické tkáně, následované vznikem exokrinní a endokrinní pankreatické nedostatečnosti.

V roce 2011 a 2012 byla prezentována mezinárodní doporučení týkající se nomenklatury a diagnostických kritérií autoimunitní pankreatitidy [2,3]. Rozlišujeme dva typy autoimunitní pankreatitidy.

První typ je histopatologicky označován jako lymfoplazmatická sklerotizující pankreatitida (LPSP) či GEL negativní pro absenci granulocytárních epiteliových lézí (granulocytic epithelial lesions – GEL). Charakteristická je sérová pozitivita IgG4 a přítomnost extrapancreatických fibrotických lézí bohatých na IgG4 plazmatické buňky. Je uváděna jako jedna z forem skupiny IgG4 asociovaných onemocnění (IgG4 related diseases). Časté jsou relapsy onemocnění po skončené léčbě.

Druhý typ je méně častý a není spojen s pozitivitou IgG4 v séru. Tato forma je označena jako idiopatická dukto-centrální pankreatitida (IDCP) se specifickou pozitivitou endoteliálních granulárních lézí (GEL) vedoucí k obliteraci až destrukci lumen pankreatických vývodů [3]. Je typicky spojován s přítomností idiopatických střevních zánětů, zejména s ulcerózní kolitidou. Postižení jsou o dekádu mladší pacienti. Riziko vzniku relapsu u tohoto typu je nižší [4].

Základní charakteristiku a rozdíly mezi 1. a 2. typem autoimunitní formy pankreatitidy ukazuje tab. 1.

**Tab. 1. Diferenciální diagnostika obou typů autoimunitní pankreatitidy [5].**

	1. typ (LPSP)	2. typ (IDCP)
<b>Histologický nález</b>		
IgG4 plazmatické buňky	zvýšený počet	nezvýšený počet
stroma bohatá na zánětlivé buňky	ano	ano
storiformní fibróza	velmi výrazná	vzácná
prominující lymfatické folikuly	ano	vzácná
periduktální lymfoplazmocytární infiltrát	ano	ano
granulocytární epiteliální léze	ne	ano
neutrofilní periacinární infiltrát	ne	velmi četný
obliterující flebitida	ano	vzácná
<b>Klinický nález</b>		
průměrný věk	6.–7. decenium	4.–5. decenium
prevalence	Asie > USA > EU	EU > USA > Asie
histologický obraz	lymfoplazmocytární pankreatitida	idiopatická centroduktální sklerotizující pankreatitida
IgG4 v séru	zvýšená	norma
spojitost s IBD	ne	ano
recidiva	15–65 %	vzácná

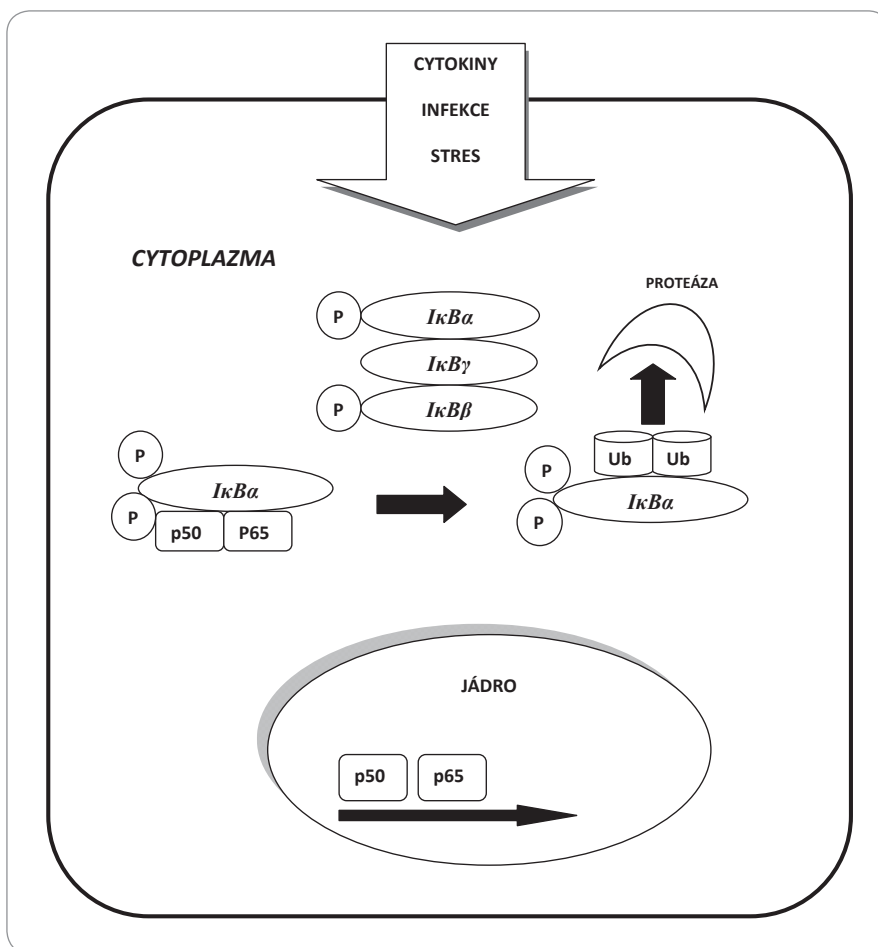
IBD – idiopatický střevní zánět, IDCP – idiopatická centroduktální pankreatitida, LPSP – lymfoplazmatická sklerotizující pankreatitida

### Epidemiologie

Autoimunitní pankreatitida zaujímá asi 5–10 % případů chronických pankreatitid a má odhadovanou prevalenci přibližně 1–2/100 000 obyvatel [6]. Přestože je AIP poměrně vzácným onemocněním, její incidence narůstá. Podle retrospektivních dat [6] z roku 2016 se počty za < 5 let více než zdvojnásobily, a to i přes obtížnou diagnostiku, kdy je AIP nejspíše často přisuzována jiná diagnóza. AIP 1. typu postihuje převážně muže mezi 60.–70. rokem života, zatímco 2. typ se vyskytuje u mladších jedinců bez rozdílu pohlaví. Dle rozsáhlých japonských celostátních epidemiologických dat [6] se prevalence u AIP 1. typu pohybovala kolem 10 případů na 100 000 dospělých obyvatel, roční incidence 1–3 případy na 100 000 obyvatel. Poměr mužů k ženám byl 2,94 : 1 a průměrný věk v době diagnózy byl 64,8 roku. Italská data uvádějí podobná čísla. Ze všech případů AIP zaujímal 1. typ 61 %, podíl mužů byl 66,9 % [7].

### Etiopatogeneze

V patogenezi autoimunitní pankreatitidy je charakteristickým rysem multifaktoriálnost procesu, na čemž se podílí faktory autoimunity, faktory genetické i environmentální. Jak bylo uvedeno, autoimunitní forma pankreatitidy (1. typu) je klinickou manifestací souboru chorob označovaných jako IgG4 asociovaná onemocnění (IgG4 related disease) [3]. Kromě AIP jsou IgG4 onemocnění také manifestována extrapancreaticky (Mikuliczův syndrom, IgG4 pozitivní sklerozující cholangitida či retroperitoneální fibróza). Znakem těchto onemocnění je vysoká přítomnost plazmatických buněk a pozitivita imunoglobulinu IgG4 nejen v krevním séru, ale i v parenchymatózních tkáních. Kromě toho je onemocnění úzce spojeno se zvýšením interferonu-1 (INF-1), který je produkován plazmacytoidními dendritickými buňkami [8]. Zvýšená produkce INF-1 je jedním z vyvolávajících faktorů patogeneze autoimunitní pankreatitidy. Je známo, že kromě autoimunitní formy pankreatitidy figuruje INF-1 (obvykle typ alfa) při vzniku také dalších autoimunitních chorob, např. systémový lupus erythematoses (SLE) [9].



**Obr. 1. Role NF-κB v procesu zánětu a zánětu spojeném s nádorovým bujením [10]. Aktivace (v reakci na různé prozánětlivé stimuly) klasické NF-κB dráhy vede k fosforylaci IκB (prostřednictvím ubikvitin-dependentní proteázy) a degradaci IκB, tím se uvolní dimery NF-κB (zde zobrazen v jeho nejčastější kombinaci p50/p65), které se translokují do jádra, kde aktivují genovou transkripci.**

IκB – kináza, NF-κB – nukleární faktor kappa B, Ub – ubikvitin

I přes řadu nových poznatků posledních let jsou mechanismy vztahu chronického zánětu a indukce nádorového bujení stále ne zcela jasné. Co je však vcelku jednoznačně přijato, je vztah mezi chronickým zánětem, aktivací NF-κB (NF-kapaB) faktoru a nádorovým bujením [10,11].

NF-κB je faktorem, který reguluje prozánětlivé pochody. Aktivace NF-κB zahrnuje translokaci aktivních NF-κB dimerů do jádra buňky, což následně aktivuje transkripci prozánětlivých cytokinů, adhezivních molekul, chemokinů, růstových faktorů, anti-apoptotických genů a cyklinu D1 [12,13]. Nelze opomenout, že NF-κB indukuje produkci dalších bílkovin, a to i v případě karcinomu, což je označováno jako dualistický efekt. Souhrnné poznatky a roli NF-κB v procesu

zánětu a zánětu spojeném s nádorovým bujením ukazuje odstavec níže a obr. 1.

Tři zásadní poznatky, proč je NF-κB považován za jeden ze základních faktorů indukce pankreatického karcinomu:

- 1) NF-κB je aktivován v 70 % pankreatických karcinomů a v lidských pankreatických buněčných liniích, např. PANC-1 nebo BxPC-3 [14,15];
- 2) podporující argumenty z experimentálních studií – např. suprese NF-κB vede k opětovnému nastartování apoptózy v nádorových pankreatických buňkách [16];
- 3) NF-κB se zřejmě účastní již fází pankreatické kancerogeneze, což souvisí s jeho vztahem k onkogenu RAS nebo apoptotické rezistenci [17].

Pozornost v patogenezi autoimunitní pankreatitidy je věnována rovněž faktorům genetickým a imunologickým [18,19]. Souvislost s rodinnou (genetickou) zátěží se uvádí u < 5 % případů. Zajímavé výsledky přinesla japonská studie, ve které byl popsán jako možný nový genetický faktor HLA sérotyp DRB1 0405 a DRB1 0401. U osob s autoimunitní pankreatitidou je přítomna vysoká hladina řady protilátek. Pozitivní antinukleární protilátky byly nalezeny u 40 % nemocných, protilátky proti anhydráze II a pancreatic secretory trypsinu (PSTI) v 55 % a proti laktoferinu dokonce v 75 % případů [20].

### Diagnostika AIP

Autoimunitní pankreatitidu diagnostikujeme na základě kombinací přítomnosti klinických příznaků, laboratoří, zobrazovacích metod a v neposlední řadě histopatologicky. Vychází se z mezinárodních doporučení (International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis) vydaných v roce 2011 [3].

Klinické symptomy onemocnění jsou nespecifické. Pacienti často udávají pouze diskrétní břišní bolest nebo jsou zcela asymptomatictí (při fokálním postižení hlavy pankreatu). Přítomen bývá bezbolestný obstrukční ikterus imitující maligní onemocnění (tumor hlavy pankreatu) ztěžující diferenciální diagnostiku. Mezi další symptomy, které je nutné sledovat, patří úbytek na váze, četnost a konzistence stolice (přítomnost průjmovitých mastných stolic). Možnou exokrinní pankreatickou insuficienci nám napomáhá ozřejmit odběr fekální elastázy.

Laboratorně bývá přítomna elevace cholestatických jaterních testů a bilirubinémie, zvýšení hladiny IgG4 (norma 0,08–1,4g/l) je považováno za pomocnou metodu k diagnostice AIP (1. typu). Samotná hodnota IgG4 však bez dalších klinických a morfologických informací nestačí ke stanovení diagnózy. Dynamika IgG4 nám může napomoci ke sledování efektivity léčby kortikoidy a dobrá odpověď na tuto léčbu patří mezi jedno z diagnostických kritérií. Zvýšená hladina sérové amylázy a lipázy nemusí být přítomna. Sekundárně elevo-

vaná může být hladina onkomarkeru Ca19-9, která se společně s IgG4 po kortikoterapii upravuje [21].

Mezi charakteristické znaky AIP popisované na zobrazovacích metodách patří zvětšení parenchymu žlázy (na CT typický „sausage-like“ pankreas) s nízkou denzitou/echogenitou (ztráta lobularity), nerovnosti pankreatického vývodu v délce > 1/3 bez prestenotické dilatace, subkapsulární projasnění (capsule-like rim). Tyto rysy jsou velmi variabilní, mohou být jak difuzní, tak fokální.

Jako nejcitlivější metoda k diagnostice chronické, potažmo autoimunitní pankreatitidy se jeví endosonografie (EUS) či MR/MR cholangiografie (MRCP). Pro diagnostiku chronické pankreatitidy má CT vyšetření menší význam, používá se spíše k průkazu komplikací (kalcifikace, akutní exacerbace pankreatitidy) či u pacientů, kteří EUS/MR/MRCP nemohou podstoupit.

### Terapie AIP

K základní léčbě symptomatické (bolesti břicha, obstrukční ikterus) AIP patří kortikoterapie. U asymptomatických pacientů můžeme zkusit se zahájením terapie vyčkat. U zhruba 10–25 % dochází ke spontánnímu zlepšení i bez kortikoterapie [22]. Oba typy AIP se vyznačují rychlou odpovědí na terapii steroidy, čímž prakticky potvrzují správnost diagnózy. Léčbu zahajujeme iniciální dávkou 0,6–1 mg/kg/den v prvních 2–4 týdnech s následnou postupnou detrakcí a ponecháním dlouhodobé udržovací dávky 20 mg po dobu 3 měsíců vzhledem k vysoké míře rizika relapsu (až 30 %) [23].

Při relapsu se doporučuje opětovné nasazení kortikoidů. Jako alternativu ke steroidům (při jejich kontraindikaci) uvádí několik studií dobré výsledky rituximabu (monoklonální anti-CD20 protilátka). Síla důkazů podporující optimální terapeutický postup je však vzhledem k vzácnosti onemocnění nízká [23]. Terapeutický algoritmus ukazuje schéma 1.

Dodržování režimového opatření (zákaz alkoholu a cigaret, pankreatická dieta), analgoterapie či podpůrná psychologická péče patří k dalším důležitým bodům v komplexní péči o pacienty s AIP.

Chirurgické řešení lze zvážit u pacientů, u kterých i po komplexním dia-

gnostickém vyšetření nelze vyloučit přítomnost karcinomu pankreatu [21].

### Dispenzarizace pacientů s chronickou (autoimunitní) pankreatitidou

Pacienty sledujeme v pravidelných intervalech 6–12 měsíců, které modifikujeme podle potřeby – vždy dle vývoje aktuálního klinického a laboratorního stavu.

Kromě základních laboratoří (krevní obraz a biochemické vyšetření vč. amylázy a lipázy) se zaměřujeme také na možné laboratorní a klinické projevy exokrinní a endokrinní pankreatické insuficience. Pravidelně sledujeme malnutrici (BMI) s kontrolou nutričních parametrů (celková bílkovina, albumin, prealbumin). Ke stanovení exokrinní pankreatické insuficience (EPI) nám napomáhá fekální elastáza [24,25]. Velmi často jsou sníženy hladiny vitaminů A, D, E, K a stopových prvků [26,27]. Pacienti s EPI jsou ve zvýšeném riziku osteoporózy a vzniku patologických fraktur [28], proto je odesíláme na kontrolní denzitometrii 1–2 roky [29]. Pátráme také po známkách diabetu (glykemie, HbA<sub>1c</sub>). Změna dynamiky hodnot glykemií nás může upozornit na možný časný projev patologického procesu v parenchymu slinivky. Vždy je nutno registrovat, zda pacient kouří či pije alkohol, a být proaktivní v motivaci stran dodržování režimového opatření. Z obav karcinogeneze sledujeme dynamiku onkomarkerů CEA, Ca 19-9.

Ze zobrazovacích metod je vhodné pacientům provést jednou ročně ultrazvuk břicha, v intervalu 2–3 let pak doplňujeme kontrolní EUS/MR/MRCP k posouzení vývoje progresy známek chronické pankreatitidy. CT vyšetření s ohledem na radiační zátěž užíváme pouze při nutnosti vyloučit akutní komplikace (exacerbace pankreatitidy) či při nemožnosti podstoupit EUS/MR/MRCP. Endoskopická retrogradní cholangiopankreatiografie (ERCP) se pro riziko post-ERCP pankreatitidy taktéž nepoužívá.

### AIP a karcinom pankreatu

Karcinom pankreatu patří k nejzákeřnějším onkologickým onemocněním. Vzhledem k počáteční časté bezpříznakovosti je nemoc většinou diagnostikována

pozdě, bez možnosti kurabilního ovlivnění nemoci. Tento nádor představuje třetí nejčastější příčinu úmrtí na zhoubné nádorové onemocnění ve vyspělých zemích. Přitom nemocných celosvětově stále přibývá a udává se, že do roku 2030 půjde o nejčastější smrtelné onemocnění trávicího traktu. ČR se ve výskytu karcinomu pankreatu nachází na 6. místě v Evropě s počtem 2 393 pacientů za rok 2021. Pětileté přežití nedosahuje 10 % [30].

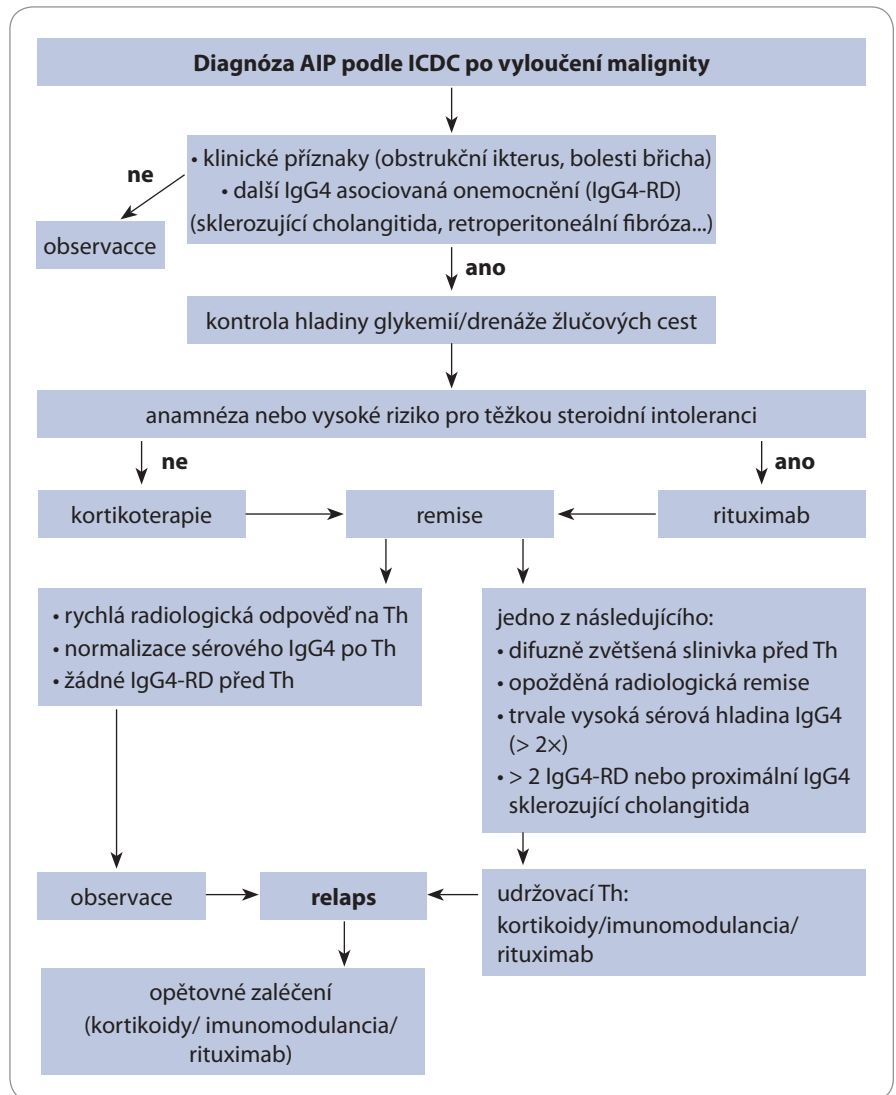
Je známo, že chronický zánět je faktorem, který zvyšuje riziko vzniku malignit (tab. 2). Předpokládá se vztah mezi působením zánětlivých mediátorů, volných kyslíkových radikálů uvolňovaných při chronickém zánětu a akumulací onkogenních mutací. Významnou klinickou otázkou je existence vztahu autoimunitní formy pankreatitidy a rozvoje karcinomu pankreatu, podobně jako je tomu u nemocných s chronickou pankreatitidou.

Mezinárodní retrospektivní studie odhadují kumulativní riziko vzniku rakoviny pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou na 1,8 % během 10letého intervalu trvání nemoci a až 4 % během 20letého sledování. Toto riziko bylo nezávislé na věku, pohlaví a etiologii pankreatitidy [31].

Mechanismy rizik pro vznik karcinomu pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou nejsou zcela jasné. Mutace K-ras a jejich možnou roli v indukci pankreatické kancerogeneze popsali Kamisawa et al. [32]. Již v roce 2009 publikoval sdělení s průkazem vysoké positivity mutací K-ras v pankreatických tkáních u osob s autoimunitní formou pankreatitidy.

Ačkoli mnohé studie uvádí AIP jako rizikový faktor pro vznik karcinomu, v počtech a míře rizika se rozcházejí [33,34].

Autoimunitní pankreatitida je stále vzácné onemocnění, proto i většina prací je v kategorii kazuistik. Výsledky studií s větším počtem hodnocených osob jsou rozdílné. Práce publikovaná National Cancer Institute v Bethesda [35] hodnotí > 26 000 osob s chronickou pankreatitidou uvádí výskyt karcinomu pankreatu u 1,1 % osob. Tato hodnota odpovídá také výsledku studie Malka et al. [31] u osob se sporadickou pan-



**Schéma 1. Terapeutický algoritmus pro autoimunitní pankreatitidu [22].**  
AIP – autoimunitní pankreatitida, ICDC – International Consensus Diagnostic Criteria, IgG4-RD – IgG4 asociovaná onemocnění, Th – terapie

**Tab. 2. Vznik nádorového onemocnění asociované s chronickým zánětem [10].**

Chronický zánět	Související malignita
bronchitis	karcinom plic
pelvické záněty	karcinom ovarií
gastritida	adenokarcinom žaludku
idiopatický střevní zánět	kolorektální karcinom
bradavice	nemelanomový kožní karcinom
chronická pankreatitida	karcinom pankreatu
hepatitida	hepatocelulární karcinom
mononukleóza	non-Hodgkinův lymfom, Burkittův lymfom, Hodgkinova choroba
chronická cholecystitida	karcinom žlučníku

kremitidou. V další studii hodnotící skupinu 107 osob s autoimunitní pankreatitidou v intervalu 75 měsíců naopak nebyl nalezen žádný karcinom [36].

Autoimunitní pankreatitida je klinickou manifestací skupiny chorob, které označujeme jako IgG4 asociovaná onemocnění (IgG4-related disease). Jejich souvislost s indukci procesu kancerogeneze v těle zkoumali také Shiokawa et al., kteří v retrospektivní studii u 108 osob s AIP popisují přítomnou malignitu v těle v 13,9 % [37]. V další studii Watanabe et al. hodnotili 109 osob, kde byl karcinom nalezen v 26 % případů, z toho ve čtyřech případech se jednalo o karcinom pankreatu [9]. Tyto výsledky ukazují, že IgG4 asociovaná onemocnění jsou rizikovým faktorem pro vznik karcinomu.

Novější metaanalýza z roku 2017 taktéž potvrdila zvýšené riziko rakoviny slinivky u pacientů s chronickou pankreatitidou. Riziko vzniku rakoviny bylo nejvyšší do 2 let od stanovení diagnózy pankreatitidy (16násobné zvýšení). Po 5letém intervalu sledování se však riziko snížilo na 8násobek a po 9 letech na 4násobek ve srovnání s běžnou populací [38].

Macinga et al. [39] v retrospektivní studii hodnotili výskyt AIP z pankreatických resekatů provedených pro diagnózu karcinomu pankreatu. Z 295 resekcí byla AIP zjištěna u 15 pacientů (5,1 %).

Aktivní systematické vyhledávání nemocných, nejlépe již v časných, často asymptomatických fázích onemocnění, je proto třeba zařadit do systému depistáže v pankreatologii.

Radikální resekce je zatím jedinou potenciální kurabilní metodou léčby rakoviny slinivky, která dává reálnou šanci na dlouhodobé přežití. Přesto je stále 70–80 % nemocných v době stanovení diagnózy nerezekabilních.

### Diferenciální diagnostika AIP a karcinom pankreatu

Autoimunitní pankreatitida se řadí mezi rizikové faktory pro vznik karcinomu pankreatu. S jeho vznikem je spojen výhradně 1. typ AIP, tj. forma, která je součástí skupiny chorob označovaných jako IgG4-related disease. Výskyt nádorového onemocnění je zaznamenán nejčastěji již v prvních letech od stanovení

diagnózy AIP. Proto je stran kancerogeneze neoddiskutovatelná nutnost depistáže těchto pacientů. Stálým problémem však zůstává obtížná diferenciální diagnostika. Odlišení AIP od karcinomu pankreatu může být problematické, protože obě tato onemocnění se mohou projevat jako fokální pankreatická léze.

V tuto chvíli neexistují data umožňující doporučení používání nějakého biomarkery/onkomarkery jako screeningové metody k záchytu tumoru pankreatu.

Hladina IgG4 je považována za pomocnou metodu v diagnostice AIP. Mírně zvýšené hladiny IgG4 mohou být také u karcinomu pankreatu, nebývají však zvýšeny více než dvojnásobně [40]. Používané onkomarkery (CEA, Ca 19-9), které mohou navést k diagnostice, nemusejí být vždy specifické (zánětlivé procesy v dutině břišní, ascites, cholestáza při dilataci společných žlučovodů) a často jsou jejich signifikantní hodnoty přítomny až při pokročilém onemocnění.

Současně se doporučuje používat pro pankreatický screening kombinace zobrazovacích metod EUS/MR/MRCP [41,42]. Odlišit ale možný tumor od zánětlivého pseudotumoru může být velmi obtížné i s využitím těchto metod. U osob, kde je na zobrazovacích metodách popisováno zvětšení hlavy slinivky s obstrukčním ikterem a dilatovaným pankreatickým vývodem, je nutná histologická verifikace pomocí EUS s tenkojehlovou biopsií (fine needle aspiration biopsy – FNAB). Nicméně i negativní výsledek histologie z FNAB nemusí vyloučit přítomnost karcinomu (nevýtěžný vzorek), biopsie se proto kvůli těmto obavám opakují [21]. V případě podezřelých ložiskových léze v terénu chronické pankreatitidy se tak jedná o velmi obtížnou indikační situaci, kdy je nutné rozhodnout, zda podstoupit radikální chirurgický výkon.

Obtížnou prokazatelností nádorových buněk v ložisku v terénu chronické pankreatitidy se zabývali také autoři z olomouckého pracoviště [43]. Retrospektivně pracovali se souborem 340 pacientů (operovaných mezi lety 2015–2019 pro chronickou pankreatitidu s ložiskem podezřelým na malignitu)

a vyhodnocovali úspěšnost indikace k operačnímu výkonu na základě histopatologických výsledků z resekatů. Četnost nepotřebných pravostranných resekcí pankreatu dosáhla v této skupině 48 %. V jednom případě se potvrdila histologicky také IgG4 AIP 1. typu.

Přesnost dostupných diagnostických metod u ložiskových lézí v terénu chronických pankreatitid je nedostatečná, lze tedy i nadále předpokládat výskyt ne zcela nutných resekcí výkonů zapříčiněných z obav z nerozpoznaného tumoru pankreatu. Chirurgická resekce je doporučena v případě [42] solidního ložiska pankreatu nejisté povahy o velikosti  $\geq 5$  mm, pozitivního nebo vysoce suspektního výsledku FNAB nebo cystického ložiska se znepokojivými rysy (solidní komponenta s „enhancementem“, nástěnný nodulus nebo výrazné ztluštění stěny, dilatace  $\geq 10$  mm či náhlá změna kalibru hlavního pankreatického vývodu s distální atrofií, související příznaky pankreatitidy, ikterus nebo bolest pankreatického typu).

Kromě dosavadních diagnostických metod (EUS, MR/MRCP), které jsou nákladné a pro pacienta často nepříjemné, se hledají i další možné neinvazivní potenciální biomarkery ke zlepšení diagnostiky (např. lipidomický test, biomarkery v pankreatické šťávě).

### Závěr

Je známo, že chronický zánět je prekurzorem vzniku nádorového bujení. Autoimunitní pankreatitida, podobně jako sporadická chronická pankreatitida, je rizikovým faktorem vzniku pankreatického karcinomu. ČR se ve výskytu karcinomu pankreatu nachází na 6. místě v Evropě s počtem 2 300 pacientů za rok.

Pankreatický adenokarcinom je spojen prakticky výhradně s autoimunitní pankreatitidou 1. typu, tj. s formou, která je součástí skupiny chorob označovaných jako IgG4 asociovaná onemocnění. Zatímco v případě chronické pankreatitidy je dráha zánět  $\rightarrow$  nádor vázána zejména na pankreatickou tkáň, u formy chronické autoimunitní pankreatitidy nejspíše může vzniknout malignita i extrapancreaticky. Zvažován je i koncept, že AIP může být paraneoplastickým projevem. Nejvyšší riziko vzniku malignity je

v prvních letech od stanovení diagnózy AIP. Aktivní systematické vyhledávání a kontroly rizikových osob je proto třeba zařadit do systému depistáží v pankreatologii. Časnost záchytu onemocnění rozhoduje o prognóze pacienta.

Přesnost dostupných diagnostických metod u ložiskových lézí v terénu chronických pankreatitid je nedostatečná. Tato obtížná diferenciální diagnostika je výzvou a motivací k dalšímu výzkumu, který je v této oblasti pankreatologie jistě více než žádoucí.

## Literatura

- Yoshida T, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40(7): 1561–1568. doi: 10.1007/BF02285209.
- Stone JH, Klosroshah A, Desphande V et al. Recommendation for the nomenclature of IgG4 related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3061–3067. doi: 10.1002/art.34593.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3): 352–358. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- Nikolic S, Lanzillotta M, Panic N et al. Unraveling the relationship between autoimmune pancreatitis type 2 and inflammatory bowel disease: results from two centers and systematic review of the literature. *United Eur Gastroenterol J* 2022; 10(5): 496–506. doi: 10.1002/ueg2.12237.
- Dítě P, Novotný I, Kianička B et al. Autoimmune pancreatitis – diagnostic consensus. *Vnitr Lek* 2015; 61(2): 114–118.
- Masamune A, Kikuta K, Hamada S et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 2020; 55(4): 462–470. doi: 10.1007/s00535-019-016587.
- Barresi L, Tacelli M, Crinò SF et al. Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *United Eur Gastroenterol J* 2020; 8(6): 705–715. doi: 10.1177/2050640620924302.
- Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology* 2017; 56(10): 1662–1675. doi: 10.1093/rheumatology/kew431.
- Watanabe T, Minaga K, Kamata K et al. Mechanistic insights into autoimmune pancreatitis. *Trends Immunol* 2018; 39(11): 874–889. doi: 10.1016/j.it.2018.09.005.
- Zhiquan Z, Rigas B. NF- $\kappa$ B, inflammation and pancreatic cancerogenesis: NF- $\kappa$ B as a chemoprevention target (review). *Int J Oncol* 2006; 29(1): 185–192.
- Fujioka S, Sclabas GM, Schmidt C et al. Inhibition of constitutive NF- $\kappa$ B activity by I kappa B alpha M suppresses tumorigenesis. *Oncogene* 2003; 22(9): 1365–1370. doi: 10.1038/sj.onc.1206323.
- Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ et al. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2005; 41(15): 2213–2236. doi: 10.1016/j.ejca.2005.04.044.
- Bonizzi G, Karin M. The two NF- $\kappa$ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004; 25(6): 280–288. doi: 10.1016/j.it.2004.03.008.
- Sclaba GM, Uwagawa T, Schmidt C et al. Nuclear factor kappa B activation is a potential target for preventing pancreatic carcinoma by aspirin. *Cancer* 2005; 103(12): 2485–2490. doi: 10.1002/cncr.21075.
- Chandler NM, Canete JJ, Callery MP. Increased expression of NF- $\kappa$ B subunits in human pancreatic cancer cells. *J Surg Res* 2004; 118(1): 9–14. doi: 10.1016/S0022-4804(03)00354-8.
- Sclaba GM, Fujoka S, Schmidt C et al. Restoring apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting the nuclear factor-kappaB signaling pathway with the anti-epidermal growth factor antibody IMC-C 225. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(1): 37–43. doi: 10.1016/s1091-255x(02)00088-4.
- Liptay S, Weber CK, Ludwig L et al. Mitogenic and antiapoptotic role of constitutive NF- $\kappa$ B/Rel activity in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(6): 735–746. doi: 10.1002/ijc.11081.
- Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149(1): 39–51. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.010.
- Chappuis PO, Ghadirian P, Foulkes WD. The role of genetic factors in the etiology of pancreatic adenocarcinoma: an update. *Cancer Invest* 2001; 19(1): 65–75. doi: 10.1081/cnv-100000076.
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K et al. HLA DRB1\*0405-DQB1\*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in Japanese population. *Gastroenterology* 2012; 122(5): 1264–1269. doi: 10.1053/gast.2002.33022.
- Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J* 2020; 8(6): 637–666. doi: 10.1177/2050640620934911.
- Okazaki K, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2017; 17(1): 1–6. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003.
- Overbeek KA, Poulsen JL, Lanzillotta M et al. Type 1 autoimmune pancreatitis in Europe: clinical profile and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22(5): 994–1004.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2023.12.010.
- Stein J, Jung M, Sziegoleit A et al. Immunoreactive elastase I: clinical valuation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996; 42(2): 222–226.
- Toth AZ, Szabo A, Hegyi P et al. Detection of human elastase isoforms by the ScheBo Pancreatic Elastase 1 Test. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312(6): G606–G614. doi: 10.1152/ajpgi.00060.2017.
- Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13(3): 238–242. doi: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
- Dujšikova H, Dite P, Tomand J et al. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2008; 8(6): 583–586. doi: 10.1159/000159845.
- Duggan SN, Smyth ND, Murphy A et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(2): 219–228. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.016.
- Samarasekova E, Mohammed S, Carlisle S et al. Pancreatitis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2018; 362: k3443. doi: 10.1136/bmj.k3443.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Malka D, Hammel P, Maire F et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51(6): 549–552. doi: 10.1136/gut.51.6.849.
- Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A et al. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38(8): 890–895. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b65a1c.
- Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; 109(1): 247–251. doi: 10.1016/0016-5085(95)90291-0.
- Talamini G, Falconi M, Bassi C et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5): 1253–1260. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01075.x.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2018. [online]. Dostupné z: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2018/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/).
- Buijs J, Cahen DL, van Heerde MJ et al. The long-term impact of autoimmune pancreatitis on pancreatic function, quality of life, and life expectancy. *Pancreas* 2015; 44(7): 1065–1071. doi: 10.1097/MPA.0000000000000451.
- Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4): 610–617. doi: 10.1038/ajg.2012.465.
- Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(9): 1366–1372. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
- Macinga P, Bajer L, Del Chiaro M et al. Pancreatic cancer in patients with autoimmune pancreatitis: a scoping review. *Pancreatol* 2021; 21(5): 928–937. doi: 10.1016/j.pan.2021.03.007.
- Bojková M, Dítě P, Dvořáčková J et al. Immunoglobulin G4, autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis* 2015; 33(1): 86–90. doi: 10.1159/000368337.
- Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 358–362. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.088.
- Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020; 69(1): 7–17. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352.
- Loveček M, Skalický P, Tesaříková J et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis – the diagnostic and therapeutic dilemma; an overview of cases. *Rozhl Chir* 2022; 101(11): 549–550. doi: 10.33699/PIS.2022.101.11.549-556.