



**Vysoká škola  
zdravotnická**



Doc. MUDr. Tomáš Grus, PhD  
II. Chirurgická klinika  
VFN Praha

Zimní semestr  
2. října 2020

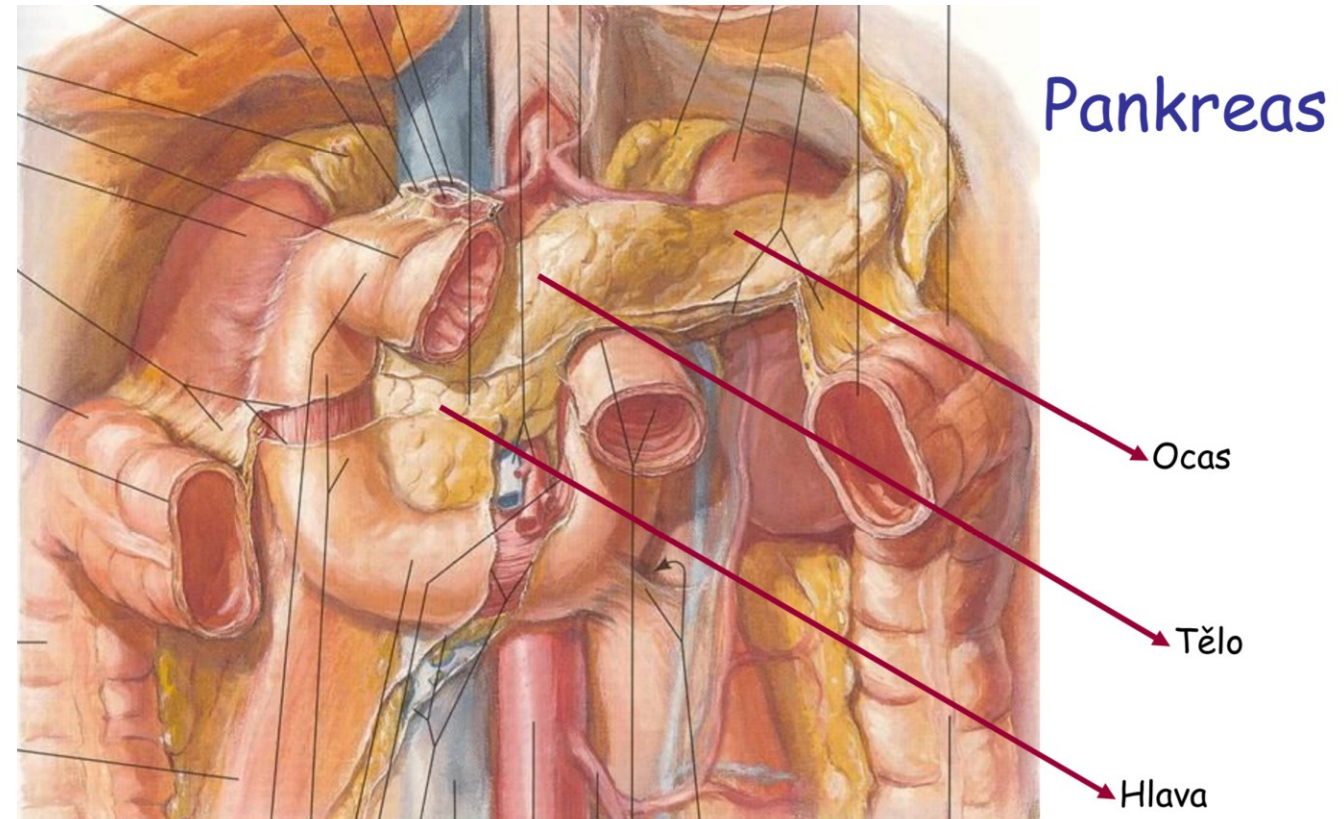


# Onemocnění pankreatu

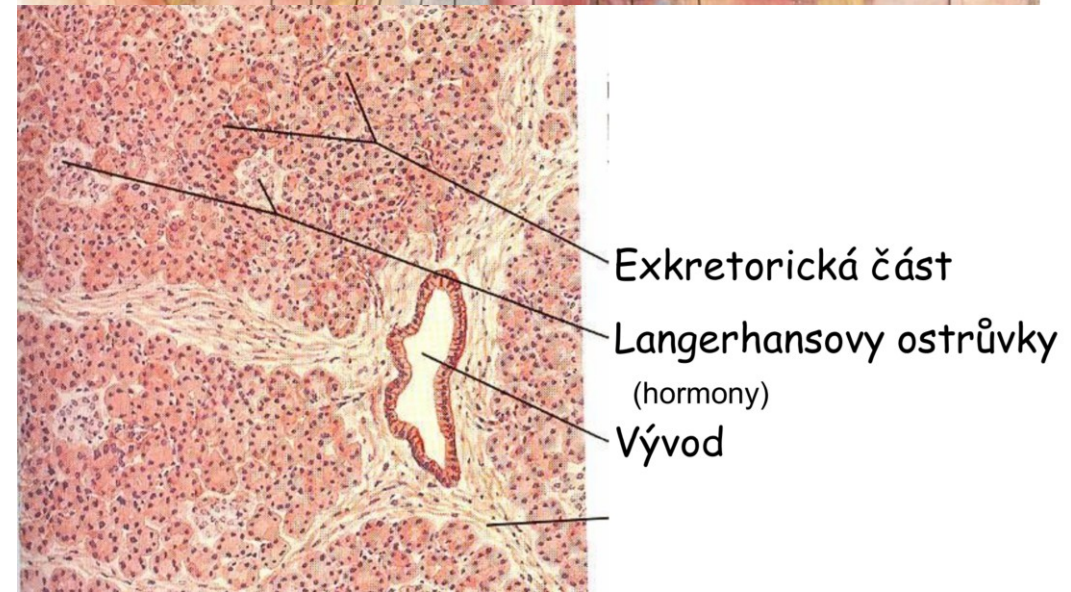
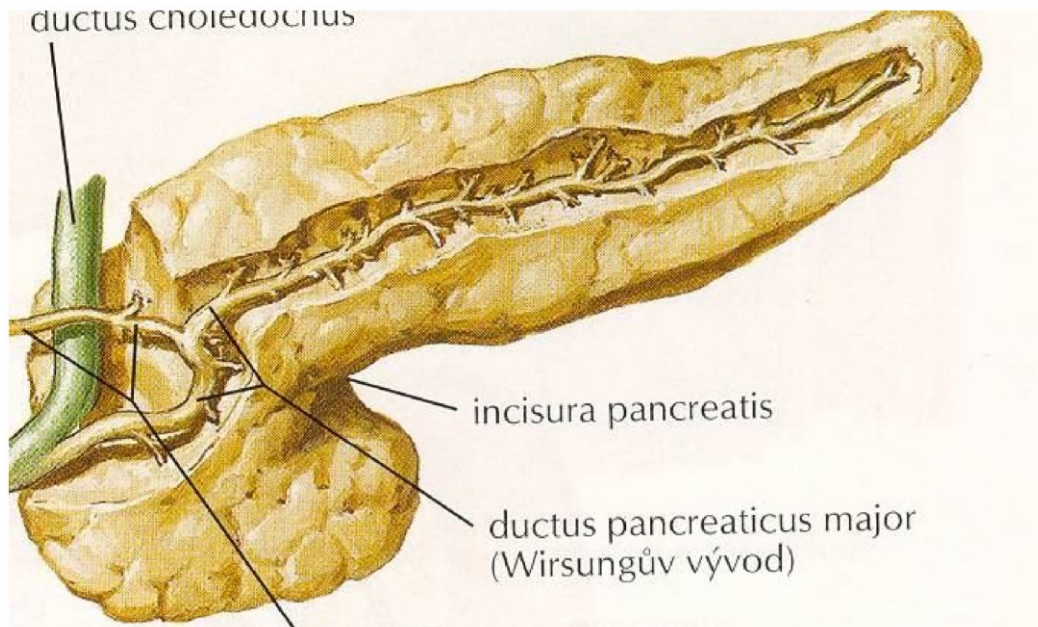


# Pankreas

- žláza s vnitřní a zevní sekrecí
- skládá se z hlavy, těla a ocasu

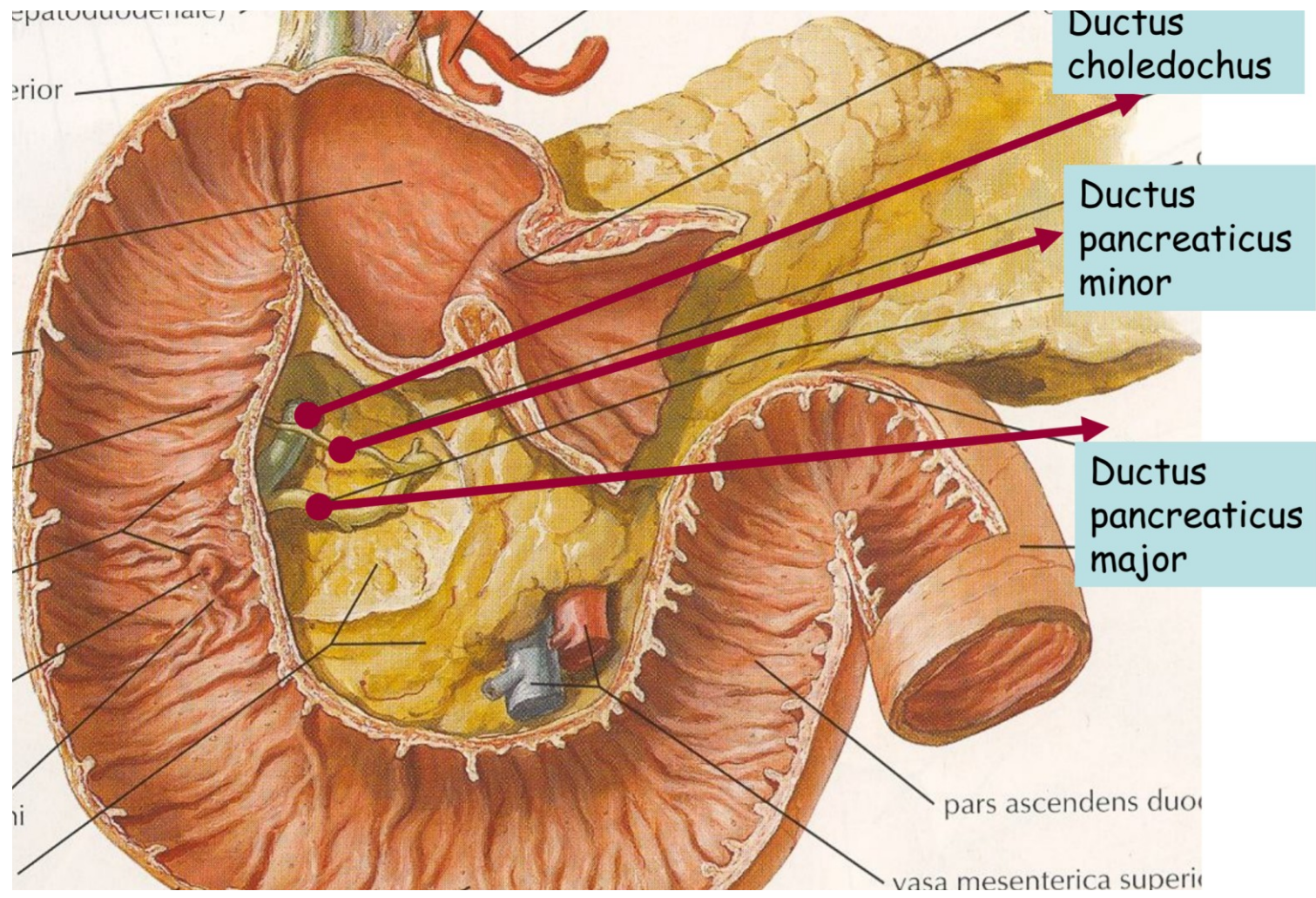


## Pancreas-vývody



- Zánět – **pankreatitida** – akutní, chronická a hereditární
- **Nádory pankreatu**
- Diabetes mellitus – DM 1. typu a DM 2. typu
- Cystická fibróza – nejčastější autosomálně recesivní onemocnění
- Nedostatečná funkce slinivky břišní







Geno-kubitální úlevová poloha



## Pankreatitida

- Akutní, chronická, recidivující a hereditární
- Akutní pankreatitida je vysoce rizikový stav, ke kterému musíme přistupovat již od prvního podezření jako k **stavu život potenciálně ohrožujícímu**

# Etiologie akutní pankreatitidy

- biliární (35-40%)
- alkoholická (35-40%)
- metabolická – hyperkalcémie, hypertriglyceridémie
- poléková – azathioprin, 5-ASA, valproát
- infekční – parotitis
- obstrukční – karcinom
- trauma
- iatrogenní (postERCP) – prevence?
- idiopatická (10%)





# Medical Mnemonic:

\* First causes are the most common \*

I

Idiopathic

G

Gall Stones

↳ Block flow of pancreatic enzymes

E

Ethanol (Alcohol)

↳ Most common cause in the U.S

T

Trauma

# Causes of Acute Pancreatitis

S  
M  
A  
S  
H  
E  
D

Steroids

Microbiological: • Mumps • Toxoplasmosis  
• Hepatitis A/B • TB

Autoimmune Pancreatitis   
↳ Type 1: IgG4  
↳ Type 2

Scorpion Stings

Hypercalcemia

Hypertriglyceridemia  $> 1000 \text{mg/dL}$

ERCP

Emboli → Ischemia

Drugs: Furosemide, Thiazide, Opiates, VPA, Estrogen



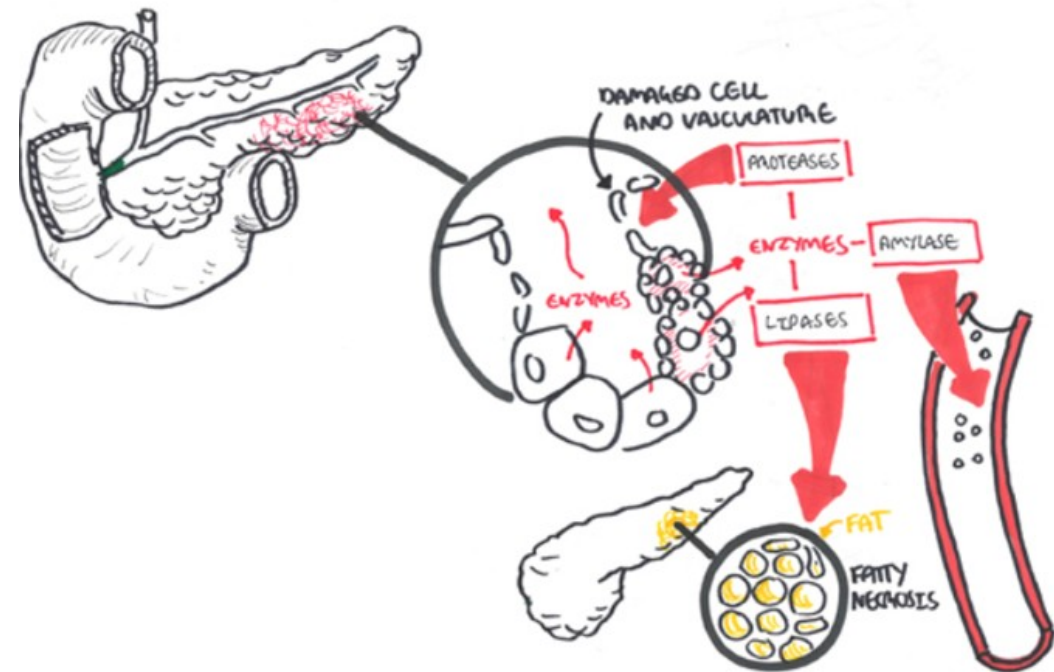
# Akutní pankreatitida (AP) - definice

---

- Akutní pankreatitida je akutní, primárně neinfekční zánětlivé onemocnění pankreatu způsobené patologickou (intrapankreatickou) aktivací pankreatických enzymů s následnou indukcí lokální i systémové zánětlivé odpovědi.

# Patofyziologie

- Acinární buňky pankreatu produkují trávicí enzymy, které jsou ukládány do sekrečních granulí. Při poškození dochází k aktivaci trypsinogenu a následné aktivaci dalších proenzymů (chymotrypsinu, elastázy, fosfolipázy A2, lipázy...)
- **Amyláza** → pomáhá **trávit složené cukry** na jednoduché cukry
- **Lipáza** → štěpí tuky na mastné kyseliny a glycerol
- **Proteáza** → rozklad bílkovin na aminokyseliny



# AKUTNÍ PANKREATITIDA

PROHLOUBENÍ  
ACINÁRNÍ DYSFUNKCE

hypovolémie,  
alterace mikrocirkulace

VAZOKONSTRIKCE  
SPLANCHNIKU

NEKRÓZY

ZÁNĚTLIVÉ  
CYTOKINY

snížená motilita GIT  
malnutrice

RELATIVNÍ INTESTINÁLNÍ  
ISCHEMIE

infekce

ISCHEMICKO/REPERFUZNÍ  
POŠKOZENÍ

SIRS/MODS

BAKTERIÁLNÍ  
TRANSLOKACE

SELHÁNÍ SLIZNIČNÍ  
BARIÉRY

ENDOTOXÉMIE



# Klinický obraz

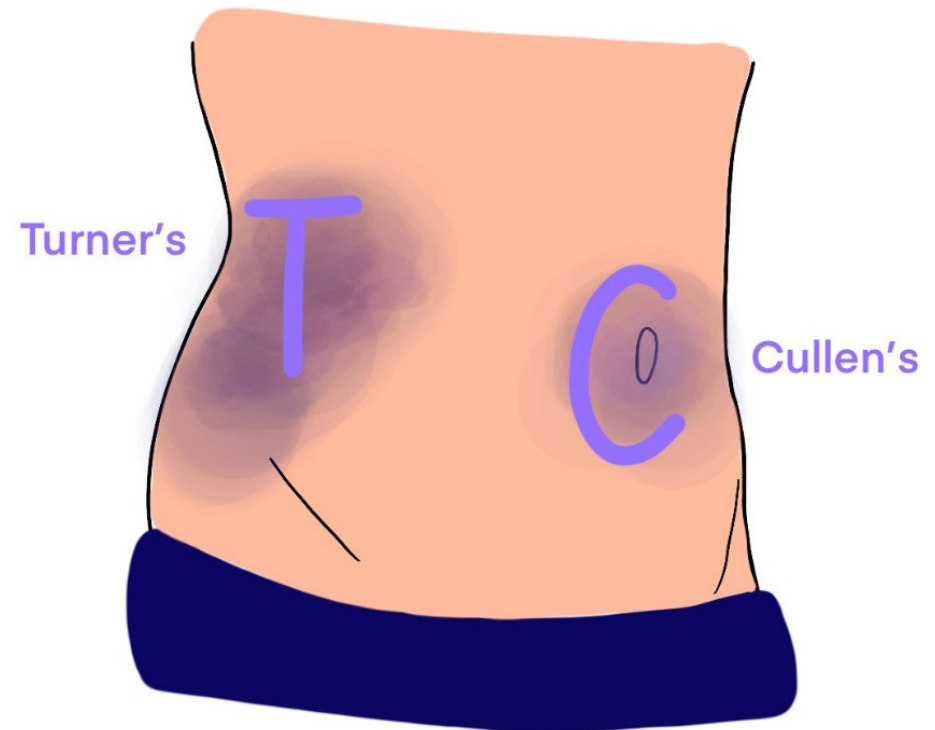
- Akutně vzniklé bolesti v nadbřišku, pásovitý charakter, vyzařují do zad;
- doprovází je nevolnost a následné **zvracení bez pocitu úlevy**, oslabená peristaltika, meteorismus, napětí břišní stěny;
- stav pozvolna progreduje do šoku – tachypnoe, tachykardie, často hypotenze, vrcholí selháním oběhu, ledvin, ARDS;
- může být přítomen i jednostranný pleurální výpotek;
- při biliární genezi – často známky ikteru.



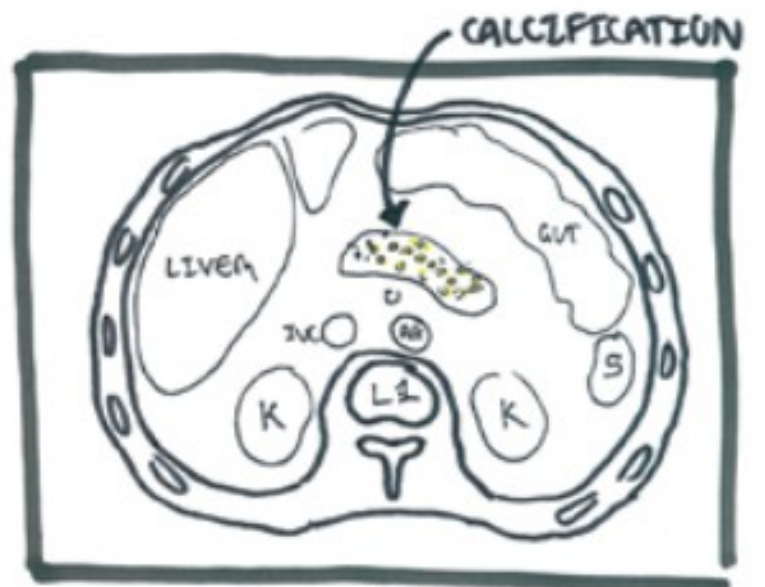
# Klinický obraz

„Učebnicové“ Cullenovo a GreyTurnerovo znamení přítomno pouze u méně než 3%

## Grey Turner's and Cullen's Sign



# Diagnostika pankreatitidy



CT-SCAN

- PANCREATIC CALCIFICATION
- FOCAL OR DIFFUSE ENLARGEMENT
- DUCTAL DILATION



- **klinický obraz**
- **laboratorní vyšetření** – krevní obraz, hematokrit, CRP, amyláza, elastáza, lipáza, Bil, jaterní testy, kalcium, triglyceridy, glukóza, urea, kreatinin, ionty
- **zobrazovací vyšetření** – ultrasonografie, RTG nativ břicha, s odstupem 3-5 dnů ev. CT (nekrózy)
- **diagnostika příčiny** (prevence rekurující/relabující AP a přechodu do chronické pankreatitidy)





# Diagnóza akutní pankreatitidy

- je definována přítomností 2 z 3 parametrů:

A. typická bolest

B. elevace sérové AMS a lipázy  $>3x$  normy

C. nález na zobrazovacích metodách

---

## Klasifikace tíže akutní pankreatitidy podle původní a Revidované Atlantské klasifikace

Atlanta 2012	lehká AP	středně těžká AP	těžká AP
orgánové selhání*	ne	tranzientní (do 48 hod)	perzistující (déle než 48 hod)
		a/nebo	
lokální** nebo systémové komplikace***	ne	ano	
Atlanta 1992	lehká AP	těžká AP	
orgánové selhání †	ne	ano	
		a/nebo	
lokální komplikace ††	ne	ano	
		a/nebo	
APACHE II ≥ 8 nebo Ranson ≥ 3	ne	ano	

\* dosažení alespoň skóre 2 u jakéhokoliv ze 3 systémů (kardiovaskulární, respirační, renální) podle modifikovaného Marshalova skóre [15] \*\* akutní peripankreatická tekutinové kolekce, akutní pankreatické nekrózy, pseudocysty, walled-off pankreatické nekrózy \*\*\* exacerbace preexistujícího onemocnění † šok (systolický TK < 90 mm Hg), plicní nedostatečnost ( $\text{PaO}_2 \leq 60$  mm Hg), renální selhání (kreatinin > 177  $\mu\text{mol/l}$  po rehydrataci), GIT krvácení > 500 ml/24 hod †† nekróza, absces, pseudocysta

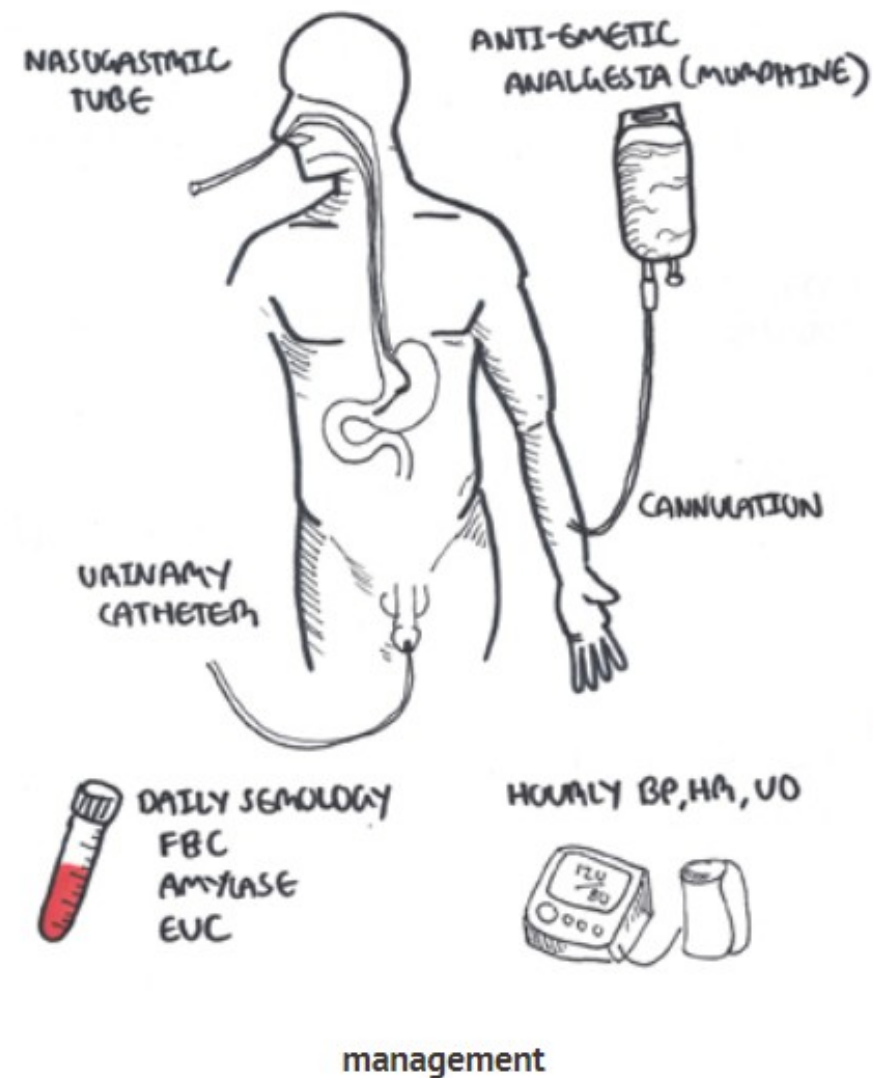
# Podezření na akutní pankreatitidu

- Podezření na AP = bezodkladná hospitalizace.
- Co udělám ihned s pacientem?
- STOP perorálnímu příjmu
- periferní žilní přístup (event. centrální při těžké AP již od příjetí, AP s komplikacemi, kardiopulmonální nestabilita).
- PMK při anurii > 4 hod
- oxygenoterapie (SpO<sub>2</sub> >95%)
- monitorace pacienta



# Terapie

- iontová a objemová resuscitace (balancované krystaloidy)- první den i 5l, pak cca 3l
- vyloučení perorálního příjmu
- časná enterální výživa (nasojejunální sonda)
- léčba akutních symptomů, prevence a léčba orgánových/systémových komplikací (oběh, plíce, ledviny, infekční komplikace)
- léčba zánětu a prokoagulačního stavu
- ATB: karbapenemy, fluorchinolony, metronidazol



# Biliární akutní pankreatitid a

- Vždy zvážit provedení ERCP, které indikováno:
- Co nejdříve – akutní cholangitida (vždy s ATB profylaxí)
- Do 48 hodin – u ikteru a dilatovaných žlučových cest; u těžké biliární akutní pankreatitidy
- Před dimisí – u recidivy AP nejasné etiologie; pokud není možné

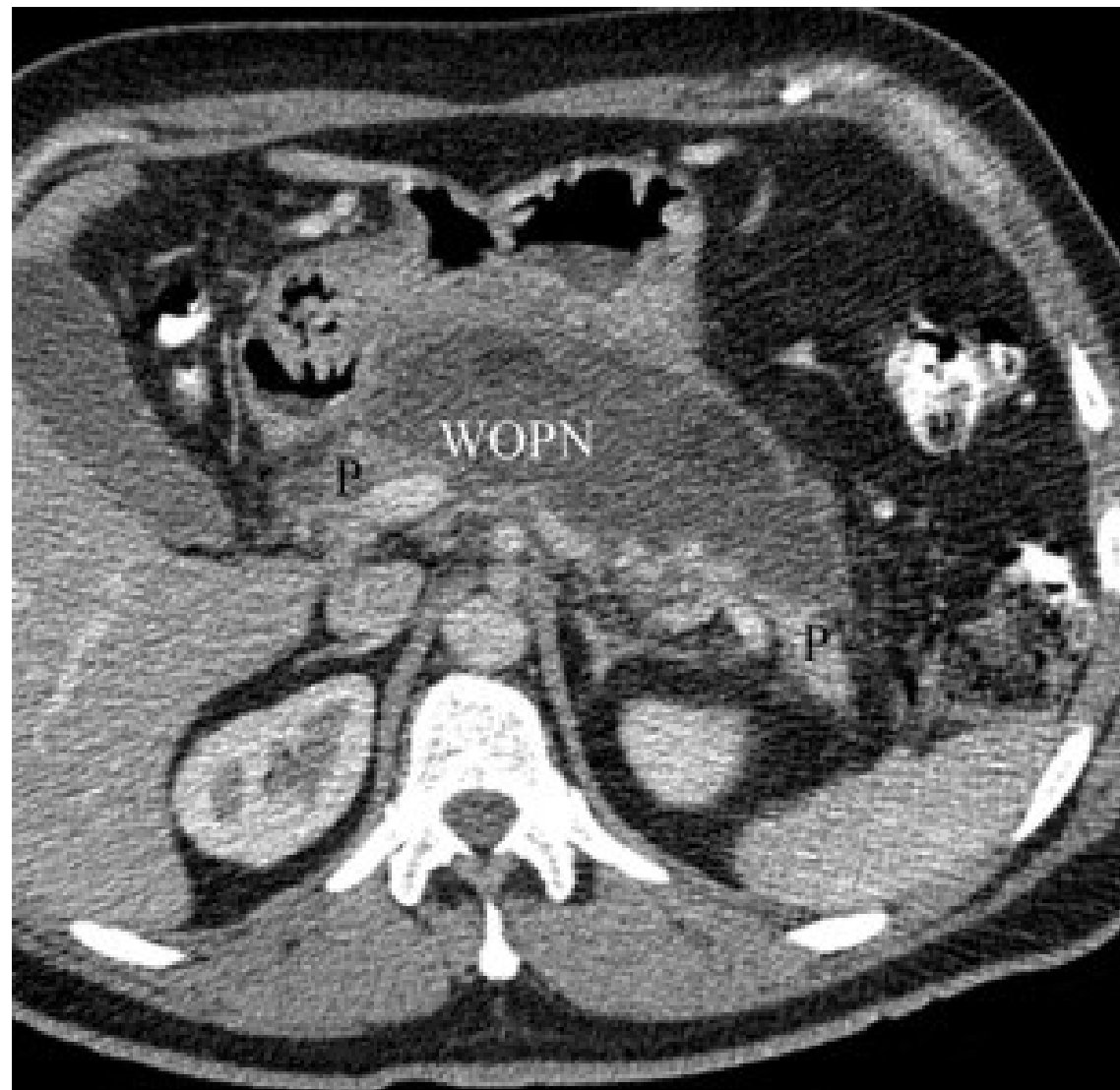
provést CHCE (v tom případě vždy endoskopickou papilosfinkterotomii -EPST)

Vysoké riziko recidivy, tudíž:

- CHCE optimálně před dimisí; nejpozději ale do 4 týdnů
- Pokud není možné provést CHCE, pak ERCP s EPST před dimisí.

# Lokální komplikace

- lokální komplikace s **pouze tekutinovým obsahem:**
  - **akutní peripankreatická tekutinová kolekce** (APFC – acute pancreatic fluid collection) - v prvních 4 týdnech po začátku nemoci
  - **pseudocysta** - oválný útvar s průkaznou stěnou a vyvíjí se teprve po 4 týdnech trvání onemocnění
- kolekce s různým **podílem solidního obsahu:**
  - akutní nekrotickou kolekcí- obsahuje nekrotický materiál a nemá jasně ohraničující stěnu
  - walled-off nekróza - se vyvíjí obvykle teprve po 4 týdnech trvání onemocnění a má jasně definovanou stěnu z reaktivní tkáně



# Komplikace

<b>Místní</b>	<b>Vzdálené/systémové</b>
<b>nekrózy P a okolní tukové tkáně</b>	<b>šok</b>
<b>pseudocysty</b>	<b>ALI/ARDS</b>
<b>P píštěle</b>	<b>neoligurické a oligurické selhání ledvin</b>
<b>pankreatikogenní ascites</b>	<b>břišní kompartment syndrom - selhání střeva a jater</b>
<b>trombóza v. lienalis a v. portae</b>	<b>DIC, krvácení</b>
<b>místní obstrukce žlučových cest</b>	<b>syndrom multiorgánového selhání (MOFS)</b>

# Chronická pankreatitida

- Nevratné poškození s insuficiencí pankreatu
- Klinické příznaky: bolest, hubnutí, nauzea a zvracení, ikterus, DM
- Méně časté- střevní dyskineze, ascites, střevní obstrukce, portální hypertenze
- Vyšetření: anamnéza + fyzikální vyšetření, pozor amyláza nemusí být zvýšená, vyšetření exokrinní funkce slinivky ( elastáza ve stolici...)
- Diagnostika: ultrazvuk, CT, MR, ERCP



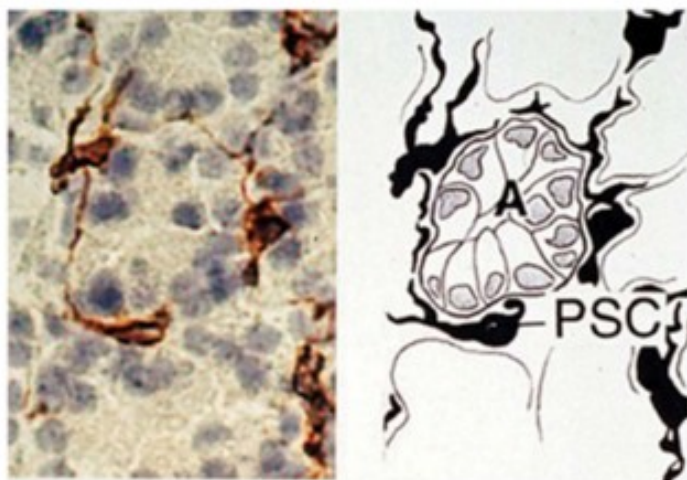
# Chronická pankreatitida

A thick yellow horizontal bar spans the width of the slide, with a vertical yellow bar extending downwards from its right end.

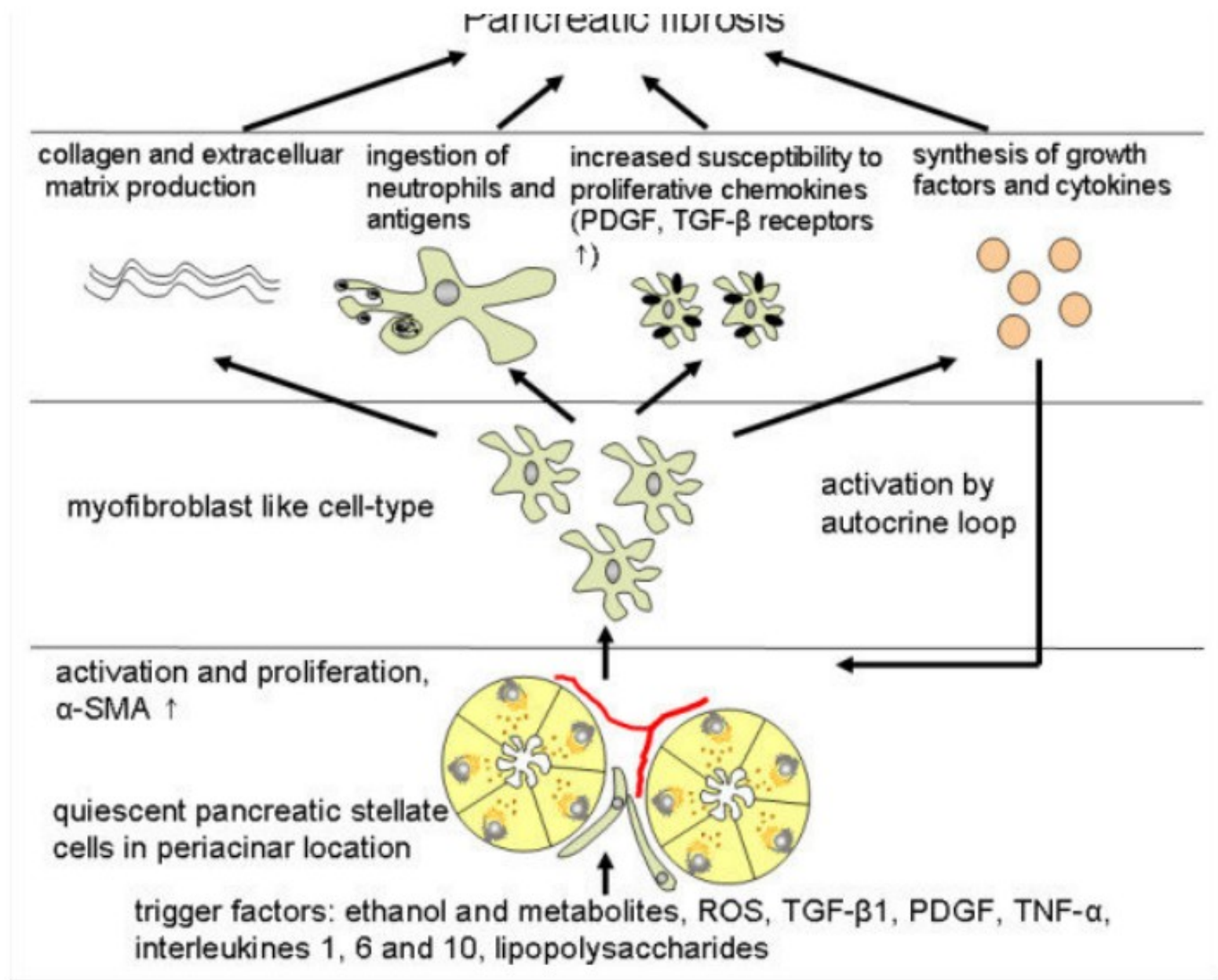
- trvale progredující stav, kdy funkční parenchym žlázy je postupně nahrazován vazivem, a v pokročilých stádiích choroby dochází k vzniku exokrinní, a terminálně i endokrinní, pankreatické nedostatečnosti.

# Morfologie CHP

- Zánět ->nekróza ->atrofie, obstrukce vývodů, fibróza
- Klíčková úloha pankreatický stellátních / hvězdicovitých buněk



*Desmin stained PSCs*



# Etiologie

- 1952 koncept „od nekrózy k fibróze“
  - ireverzibilní změny následkem opakovaných akutních pankreatitid -Comfort a Steinberg r 1952
- Koncept SAPE (sentinel acute pancreatitis event)
  - Záchvat akutní pankreatitidy ->infiltrace pankreatu monocyty -> makrofágy->aktivace hvězdic. Bb
  - Buňky acinu+ oxidativní stres (alkohol,ischemie...) nebo rekur. pankreatitida=>ubvolnění cytokinů->stimulace makrofágů (efektory cytotoxických lymfocytů -> produkce TGF-beta -> aktivace hvězdic. Bb ->tvorb akolagenu-> fibróza->porucha regenerace acin bb ->

## **T – toxicko/metabolická etiol**

alkohol , kouření, hyperkalcemie, hyperlipidemie

## **I – idiopatická**

mj. tropická

## **G- genetika**

PRSS (AD)

SPINK -1, CFTR (AR)

## **A- Autoimunní**

AI, IgG4

## **R- Rekurentní**

DM, radioterapie, rekurentní AP

## **O- Obstruktivní**

litiháza, striktury, pankreas divisum,  
adenokarcinom, ampulom...

# TIGARO

# Alkohol – nejčastější příčina ChP v ČR



Přímé toxické působení



Oxidativní stres, volné radikály



Změna složení pankre. Sekretu -> tvorba  
„proteinových zátek“ -> obstrukce malých vývodů



Aktivace proteáz



Hypersekrece pankr. šťáv



# Symptomatologie



Bolest břicha,  
epigastrium, propagace  
do zad, zhoršení po jídle

10-20% nemá bolesti



Exokrinní insuficience  
(>90% pokles produkce  
enzymů)

-> steatorhea, hubnutí



Sekundární DM



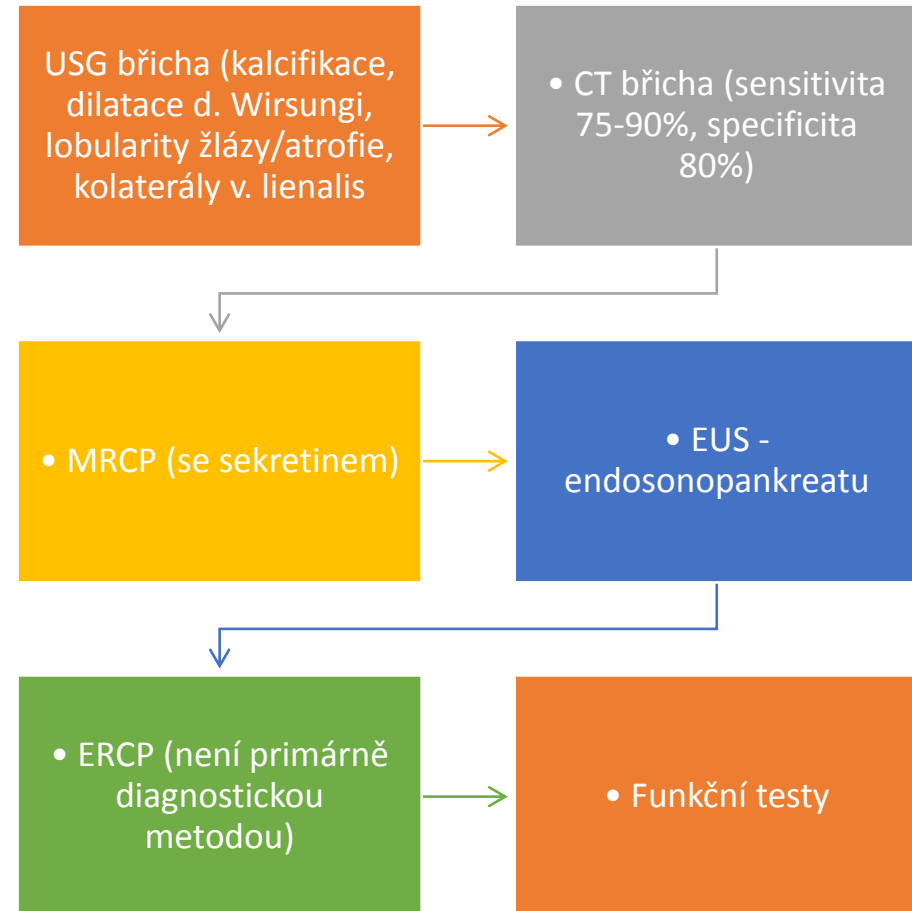
Komplikace:

OBSTRUKCE DUODENA, IKTERUS, PSEUDO CYSTA,  
PSEUDOANEURYSMA, TROMBÓZA V  
LIEANLIS/POORTAE, variceální krvácení, osteopenie,  
ascites, karcinom)

# Průběh chronické pankreatitid y

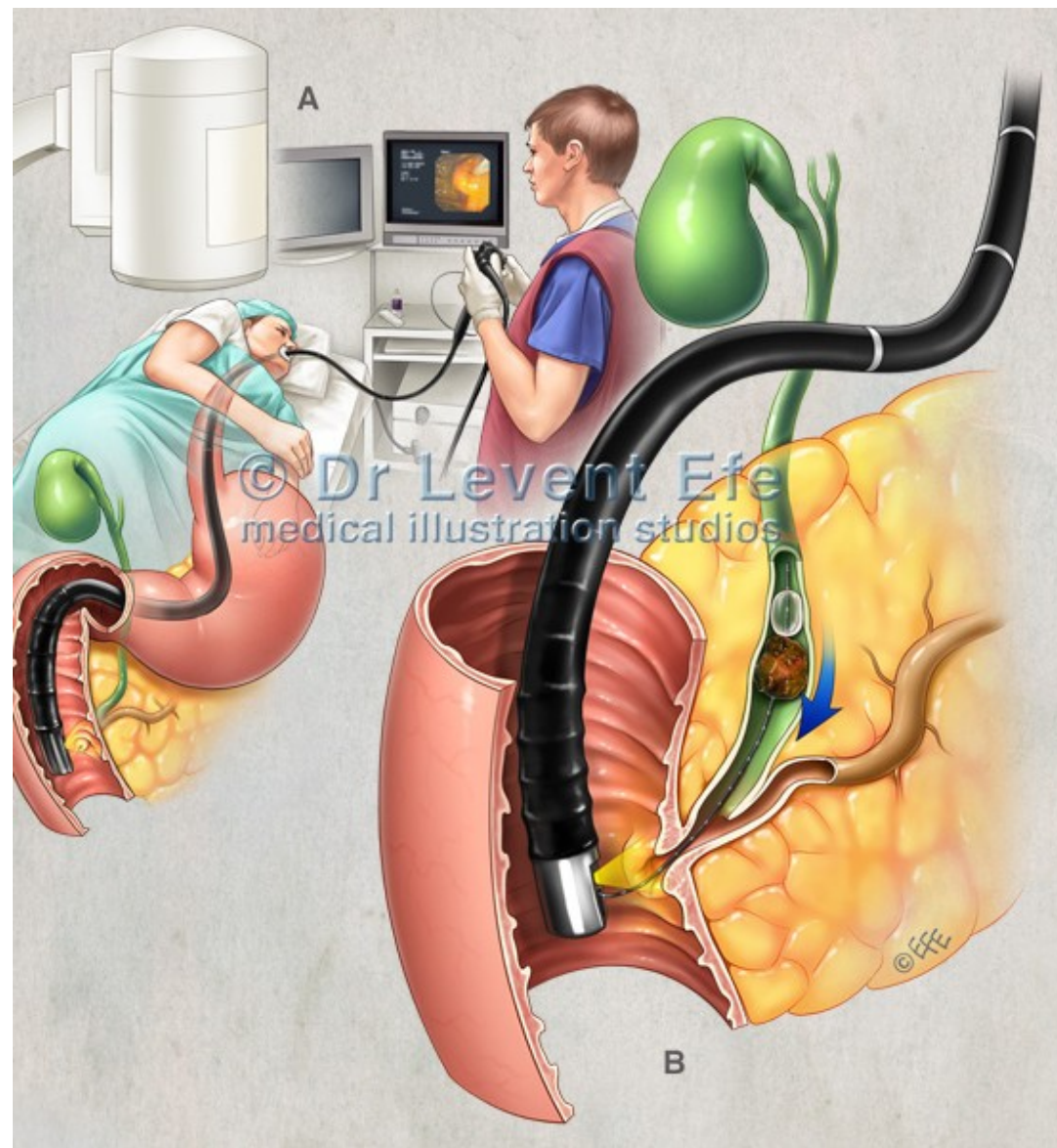
- Stadium bolesti (recidivující pankreatitidy)
- Rozvoj exokrinní insuficience
- Rozvoj endokrinní insuficience

# Diagnostika



# ERCP

- **Endoskopická Retrográdní Cholangio-Pankreatografie**
- kombinuje užití rentgenových paprsků a endoskopu, což je dlouhá flexibilní osvětlená trubice, přes kterou jsme schopni se dívat do větví biliárního stromu a pankreatu.



# Funkční testy

- Přímé (detekce enzymů po stimulaci)
  - Sekretinový- pankreozymínový test (bikarbonát), Lundhův test
  - Nepřímé (detekce důsledků činnosti enzymů)
    - Stanovení tuků ve stolici za 72 hod ( zlatý standard)
    - Chymotrypsin a elastáza 1 ( lze i při substituci)
    - Dechový test (  $^{13}\text{C}$  substrát -štěpen lipázou ->  $^{13}\text{CO}_2$  ve vydechovaném vzduchu



# Tři pilíře péče



LÉČBA BOLESTI

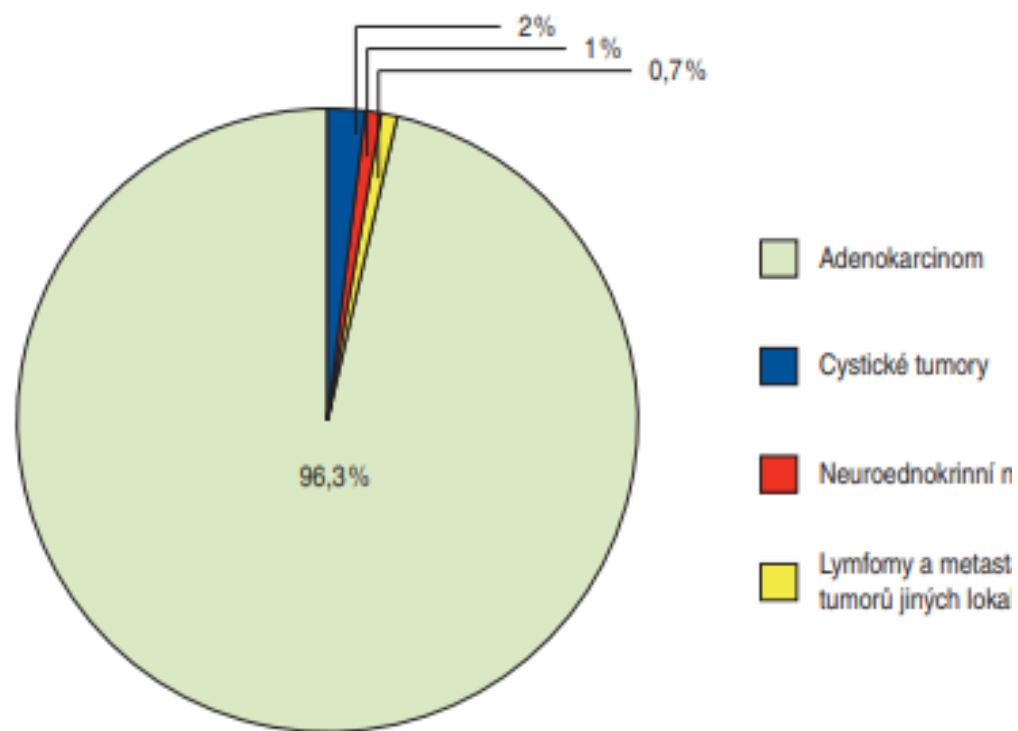


LÉČBA PANKREATICKÉ  
INSUFICIENCE



PREVENCE A LÉČBA KOMPLIKACÍ

# Nádory pankreatu



- **benigní nádory** se vyskytují velmi zřídka
  - lipomy, cystadenomy, dermoidní cysty, teratomy, apudomy
  - cystadenomy inklinují k malignizaci, odstraňují se
- **maligní nádory** – odlišujeme ampulární nádory a pak karcinom pankreatu



## Nádory Vaterovy papily

### I. BENIGNÍ

- 0,04 - 0,12 % pitevních nálezů
- adenom: vilózní  
tubulovilózní
- histologická skladba = adenomy kolorektální
- vyšší riziko malignizace
- 35 % adenomů - maligní změny  
(Cattel 1950, Stollte 1996, Sellner 1986, Seifert 1992)
- dg. adenomu z povrchu = možnost ca hlouběji

## Nádory Vaterovy papily

### II. MALIGNÍ = obtížné určení původu

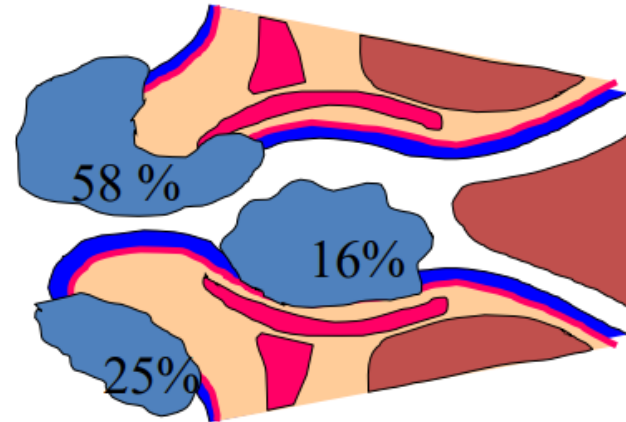
- **intestinální typ** = tubulární struktura, podobající se karcinomu tlustého střeva, adenomatosní komponenta 90 %, gen. mutace jako u KRCA (K-ras, p53, p16, APC), invaze do uzlin 18%  
→ **morfol. i biologické vlastnosti KRCA, menší agresivita**
- **pankreatobiliární typ** = obvykle jednoduché nebo větvcí se žlázy a malá hnízda buněk obklopené desmoplastickým stromatem (MUC1, MUC 5a, CK7)  
adenomatosní komponenta 9 %, → **agresivnější, horší prognóza, invaze do uzlin ( 55%), perineurální infiltrace**

(Howe 1998, Kimura 1994, Matsubayashi 1999, Esposito 2001)

## Klinické příznaky

příznivá lokalizace nádorů = časná diagnóza

- Cholestáza
- Ikterus (nebolestivý)
- Ataky cholangitidy, pankreatitidy
- Anemizace
- Dyspepsie
- Váhový úbytek





## ERCP

nejvýznamnější v diagnostice nádorů VP  
(senzitivita 80 – 100 %)

*(Motton 1996, Bakkevold 1992)*

- ▶ Přímá vizualizace papily (2/3 identifikovatelné při endoskopii) + rtg zobrazení vývodu
- ▼
- ▶ *dilatace ŽS, PS, susp. na tu pankreatu, cholangiocarcinoma intraduktální růst*
  - ▶ biopsie, brush cytologie  
*odstranění celé léze - přesná diagnóza*



## Ampulomy- terapie

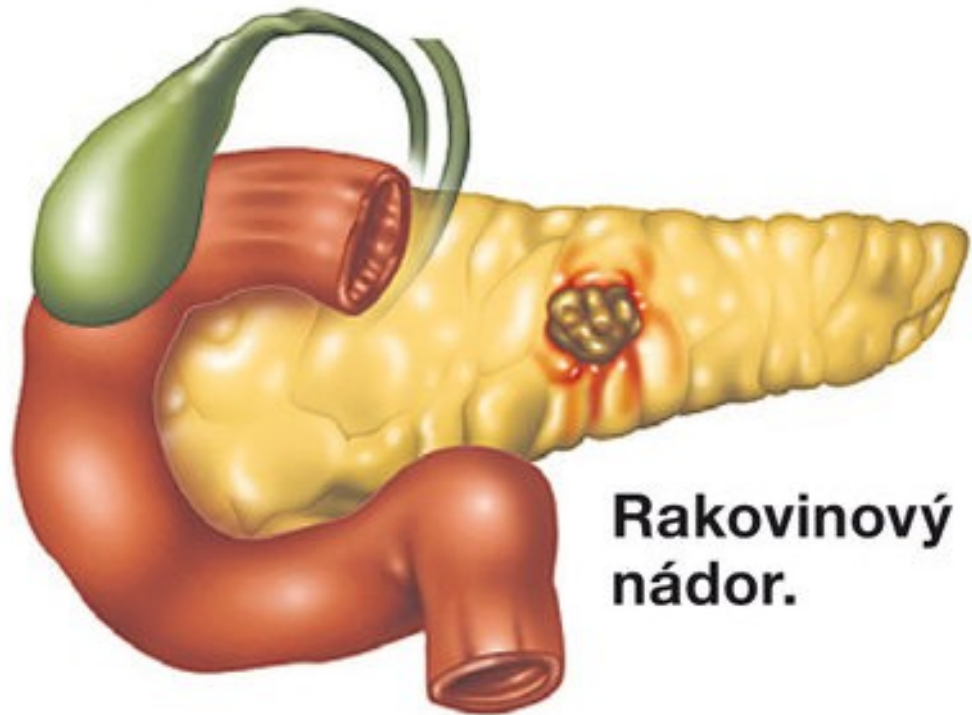
**Endoskopická** – (benigní nádory + D0 karcinom )

- ▶ **Bezpečná** (mortalita 0, nízká morbidita)
- ▶ **Méně nákladná**, kratší doba hospitalizace
- ▶ ERCP, histol. vyš. – nejprínosnější ▶  
***přesnost endoskopické diagnózy** - zkušenost a erudice endoskopisty ▶ velká podobnost - polypy, zánět. změny, malý papilární ca*
- ▶ **EUS** - staging, IDUS
- ▶ **Cholangioskopie?** u intraduktálních adenomů  
Nové možnosti ? ***Radiofrekvenční ablace u intraduktálních adenomů***

**Chirurgická** - maligní nádory, intraduktální růst



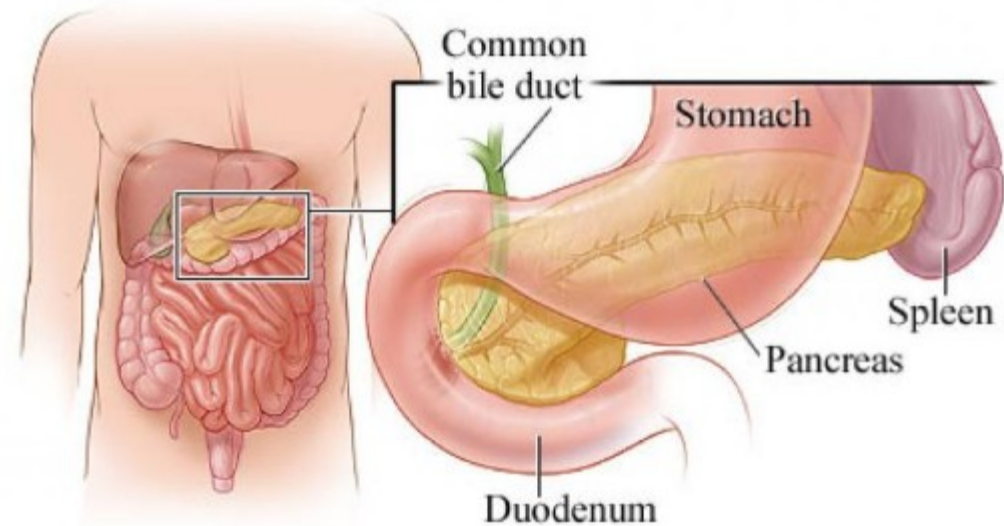
# Karcinom pankreatu



- Karcinom pankreatu je maligní tumor vycházející z exokrinní části pankreatu, nejčastěji se jedná o solidní **adenokarcinom**, méně pak cystické tumory (< 5 %).

# Karcinom slinivky

- Incidence karcinomu pankreatu za posledních 50 let stoupla trojnásobně
- Duktální adenokarcinom slinivky se nachází v současnosti na 6. místě v pořadí příčin úmrtí na rakovinu ve vyspělých zemích. Představuje přibližně 5% všech zemřelých na rakovinu.



# Karcinom slinivky

- **Vnější rizikové faktory:**

- Věk
- Pohlaví
- rasa
- Kouření
- Alkohol
- Dietetické faktory

- **Vnitřní rizikové faktory**

- Chronická pankreatitida
- Diabetes mellitus
- Familiární zátěž (BRCA2)
- Hereditární pankreatitida

# Klinický obraz

- Tupé bolesti v epigastriu, iradiace pod levou lopatku a do páteře
- Nechutenství, hubnutí
- Bezbolestný ikterus
- Recidivující trombózy
- Diabetes mellitus

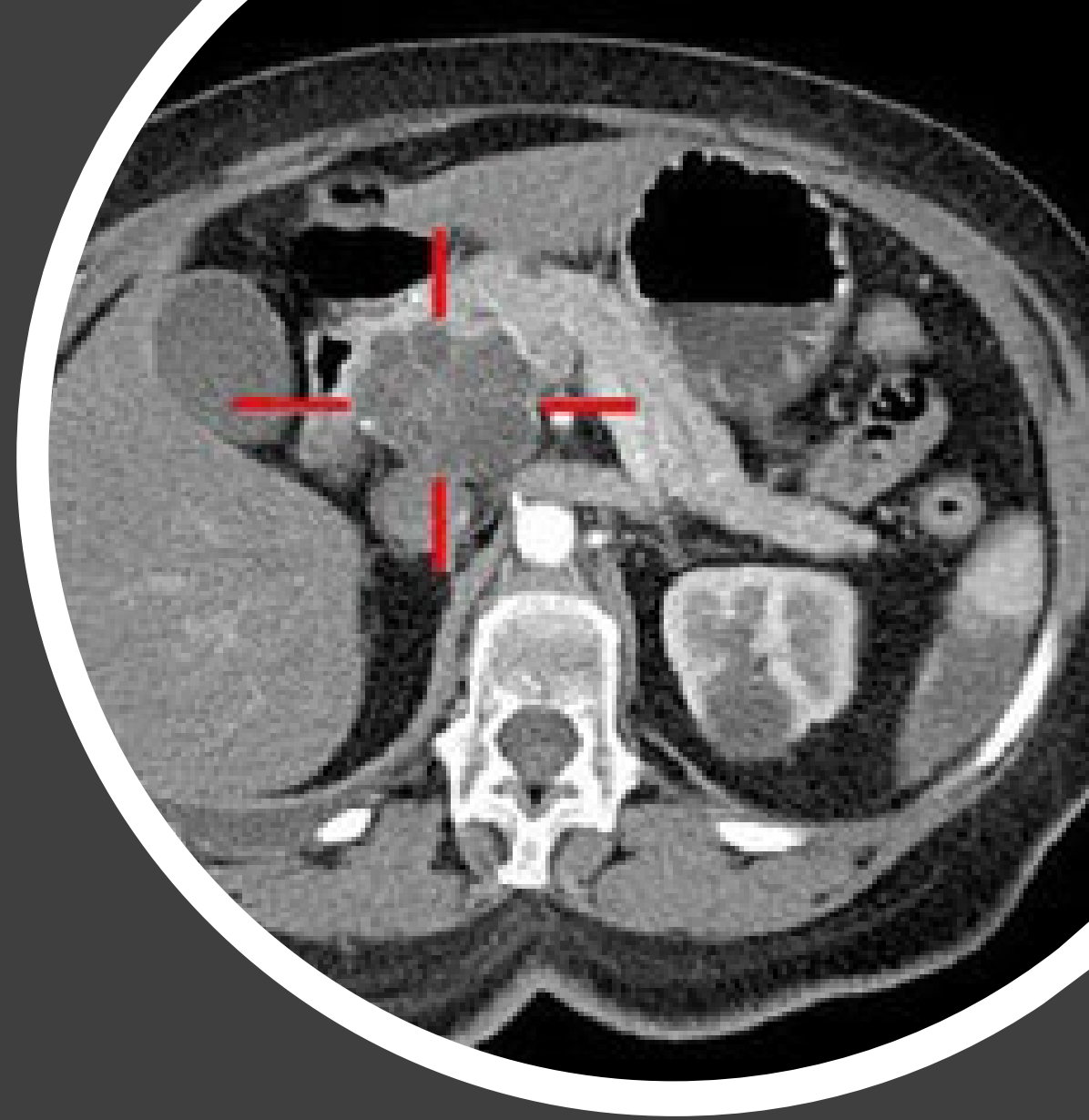
# Diagnostika

- Konvenční zobrazovací metody (UZ, CT, MRI a EUS) mají velmi dobrou **senzitivitu** pro diagnostiku pankreatických infiltrací (**95%**).
- Jejich **specificita** (odlišení adenokarcinomů od ostatních nádorů, ale i od benigních infiltrací při chronické pankreatitidě) je **nízká**.
- **Onkomarker Ca 19-9** neumožní včasnou diagnostiku. Je často elevovaný u metastatického duktálního adenokarcinomu, málokdy však na začátku onemocnění.



# Nejasnosti na CT

- Lze doplnit angio CT, MRI či EUS. Umožňují především ozřejmit nejasný vztah k magistrálním cévním svazkům.
- Je zapotřebí zdůraznit, že chirurg nepotřebuje u pacientů s jasným CT nálezem, typickou klinikou a jasně resektabilním nálezem histologickou verifikaci !!!!
- U nejasných CT nálezů a podezření na jinou etiologii infiltrace slinivky (lymfom, NET, susp. meta proces), kdy je zcela odlišný terapeutický algoritmus je naopak nutná.
- EUS navigovaná biopsie je dnes nejlepší technikou diagnostiky rakoviny pankreatu se senzitivitou přesahující 80%



# Chirurgické řešení

- Z pohledu chirurga je základním vyšetřením pacientů s podezřením na karcinom slinivky CT.
- Rozdělí pacienty na:
  1. neresekabilní,
  2. potencionálně resekabilní,
  3. resekabilní.

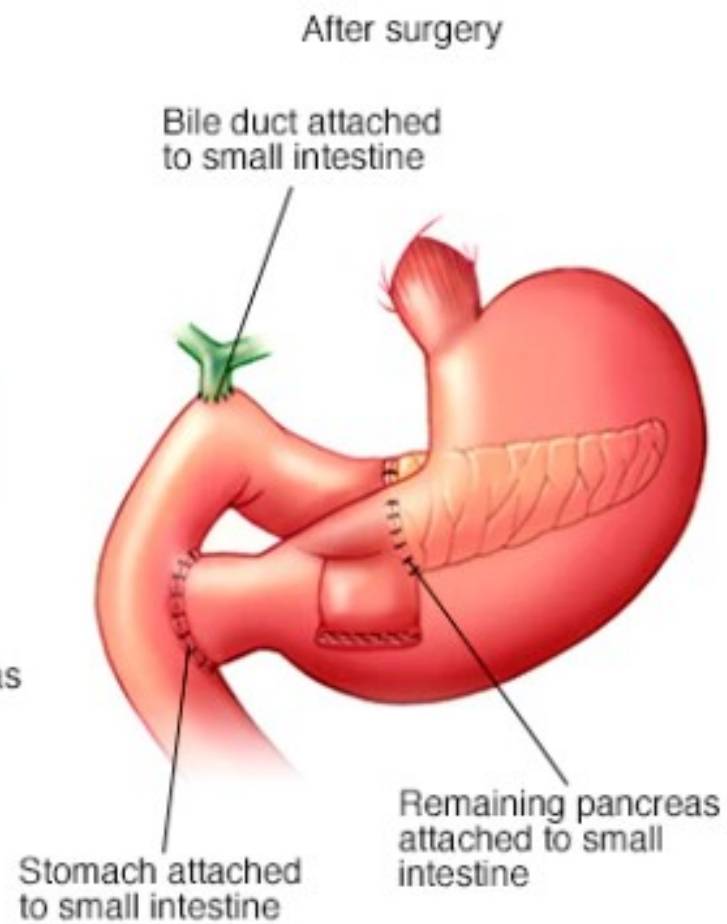
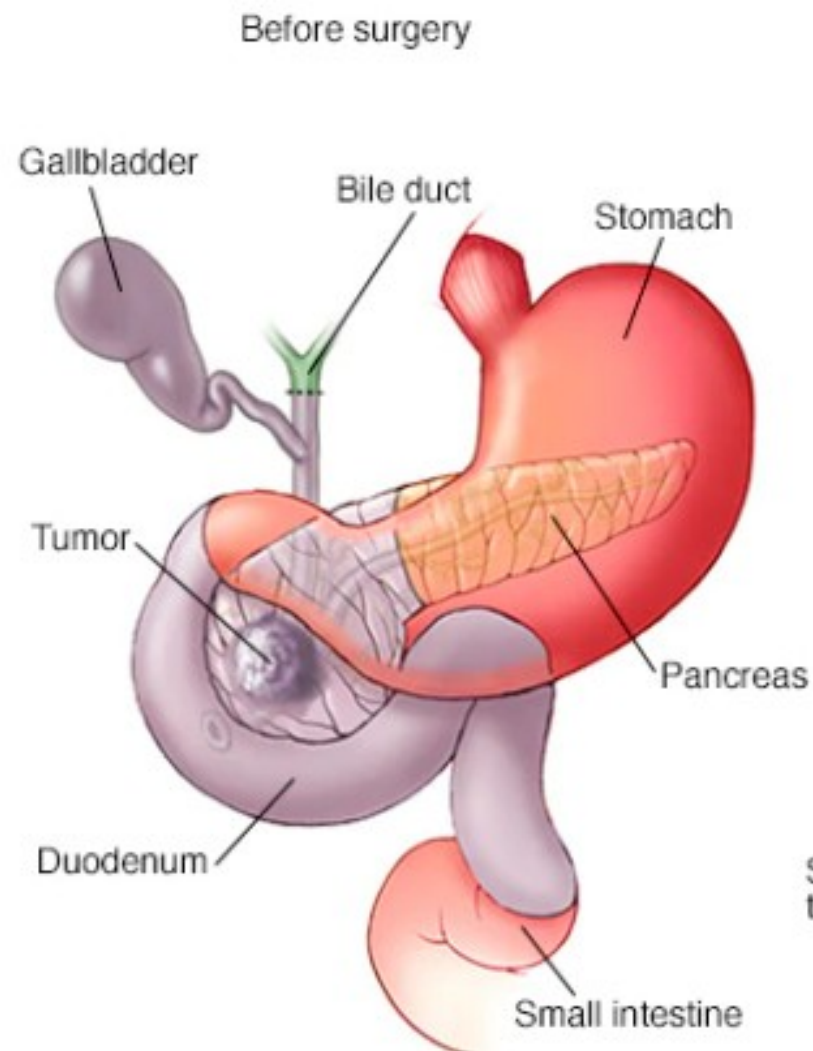
K nererekabilním pacientům patří především všichni pacienti s metastatickým postižením ale i pacienti s trombozou véna mesenterica superior (VMS) a véna portae, s infiltrací VMS v infrakolické oblasti a infiltrací aorty a dolní duté žíly.

-



# Terapie

- Za jedinou „kurativní“ léčebnou metodu duktálního adenokarcinomu je považována R0 resekce následovaná v některých případech adjuvatní chemoterapií.
  - U tumorů hlavy pankreatu je prováděna: hemipankreatoduodenektomie = Whippleova operace s resekcí nebo bez resekce vena mesenterica superior
  - Totální pankreatectomie – u nádorů zasahujících do těla pankreatu
  - Distální pankreatectomie (resekce levé poloviny pankreatu)
-



**hemipankreatoduodenektomie = Whippleova operace**

# Chemoterapie

---

- Po radikální operaci je doporučena adjuvantní chemoterapie po dobu 6 měsíců. První volbou je gemcitabin, alternativou je režim 5-fluorouracil + leukovorin

# Lokálně pokročilý (nereseekabilní) karcinom pankreatu

- Doporučována je paliativní chemoterapie režimy shodnými jako u metastatického onemocnění. Ke zvážení je podání chemoradioterapie u pacientů bez progresu po iniciální chemoterapii.





# Metastatický karcinom pankreatu

- Paliativní systémová léčba je doporučena u pacientů s výkonnostním stavem 0-2
  - Jinak jen symptomatická terapie
-

# Nádory endokrinního pankreatu

- Glukagonom- hyperglykemie
- Inzulinom – hypoglykemie
- Gastrinom- Zollinger Elisonův syndrom- tvorba peptických vředů



**Vysoká škola  
zdravotnická**



**Děkuji za pozornost**

Zimní semestr  
2. října 2020