

ROLE HEREDITÁRNÍCH SYNDROMŮ V INDUKCI KARCINOMU PANKREATU

Petr Dítě, Magdalena Uvírová

AKADEMICKÉ CENTRUM

GASTROENTEROLOGIE FN LF OSTRAVA

CGB LABORATOŘ – VÝZKUMNÝ INSTITUT

AGEL OSTRAVA

Celosvětová incidence a počet úmrtí na nádorová onemocnění (muži a ženy jsou uvedeny společně, r. 2000)

	Incidence	Úmrtí za rok
Nádory GIT	3 000 000	2 200 000
Plíce	1 250 000	1 100 000
Prsní žláza	1 000 000	400 000
Gynekologická lokalizace	850 000	400 000
Leukemie, lymfomy	700 000	450 000
Celkem	10 000 000	6 200 000

Celosvětová incidence a počty úmrtí na nádorová onemocnění zažívacího traktu (r. 2000)

	INCIDENCE	ÚMRTÍ ZA ROK
Kolorektální karcinom	950 000	500 000
Žaludek	875 000	650 000
Játra	560 000	550 000
Jícen	400 000	350 000
Pankreas	200 000	200 000
CELKEM	3 000 000	2 200 000

NAVZDORY DIAGNOSTICKÝM A TERAPEUTICKÝM
POKROKŮM SE M O R T A L I T A PANKREATICKÉHO
KARCINOMU BĚHEM POSLEDNÍCH 20 LET
NEMĚNÍ

280 000 NOVÝCH PŘÍPADŮ / ROK

268 000 ÚMRTÍ / ROK

Amer Cancer Society 2012

Dig.Dis 2010

V DOBĚ STANOVENÍ DIAGNÓZY PANKREATICKÉHO
KARCINOMU < 5,0 % RESEKABILNÍCH NÁDORŮ

PŘITOM

KURATIVNÍ RESEKCE 1. STADIA – 5 LET PŘEŽITÍ

AŽ 60 %

KARCINOM SLINIVKY BŘIŠNÍ

5 LET PŘEŽITÍ 5.0% NEMOCNÝCH
NEJNIŽŠÍ 5 LET PŘEŽITÍ ZE VŠECH MALIGNIT

RESEKABILITA PANKREATICKÉHO KARCINOMU
15-20%

5 LET PŘEŽITÍ PO RESEKCI S NEG.NÁLEZEM UZLIN
32.0%

5 LET PŘEŽITÍ –RESEKCE + NEG UZLINY A
NEGATIVNÍ LINIE OPERAČNÍHO ŘEZU
41.0%

PROČ NEDIAGNOSTIKUJEME VČASNÁ STADIA KARCINOMU PANKREATU

- a)** nemocný přicházející s prvými příznaky má většinou pokročilé stadium nemoci
- b)** pankreatický nádor o velikosti 1,0 cm může být provázen metastázemi
- c)** agresivní průběh pankreatického karcinomu

**NEEXISTUJE SPECIFICKÝ MARKER
PANKREATICKÉHO KARCINOMU**

**NEEXISTUJE FUNKČNÍ
SCREENING**

Rizikové faktory

- vyšší věk
- faktory životního stylu: kouření, dieta s vysokým obsahem tuku, obezita a nízká fyzická aktivita, expozice chemikáliím
- chronická pankreatitida (hereditární i sporadická); (CP)
- diabetes (DM)
- genetické faktory

GENETICKÉ ALTERACE U OSOB S ADENOKARCINOM PANKREATU

TUMOR SUPRESORICKÉ GENY	FREKVENCE
p16	95%
p53	50%-75%
DPC4	55%
P300	25%
BRCA2	7%
MKK4,STK11,ALK4,TGFbetaR1 TGFbeta R2	méně 5%

HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY SE VZTAHEM KE KARCINOMU PANKREATU

- PEUTZ-JEGHERS SYNDROM
- MELANOMA PANCREATIC CANCER SYNDROM
- ATYPICKÁ RODINNÁ MELANOMA MOLE
- HEREDITÁRNÍ KARCINOM PRS-OVARIUM
- LYNCHŮV SYNDROM
- FAP
- HEREDITÁRNÍ PANKREATITIDA
- MUKOVISCIDÓZA

HEREDITÁRNÍ SYNDROMY A RIZIKO KARCINOMU PANKREATU (V NÁSOBKU)

HEREDITÁRNÍ SYNDROM	RR KARCINOMU PANKREATU
PEUTZ-JEGHERS SY (STK 11/LKB1 MUTACE)	132
MELANOMA MOLE (CDKN2A supres gen)	47
RODINNÝ VÝSKYT KARCINOMU	12 - 40
MELANOMA PANCREATIC CANCER SYNDROM	17
HEREDITÁRNÍ SY PRSO-OVARIUM (BRCA1/BRCA2)	7 - 10
LYNCH SY(MSH2,MLH1,MSH6,PMS2)	5 - 10
FAP	3
HEREDITÁRNÍ PANKREATITIDA(PRSS1)	60 - 80
MUKOVISCODOZA	5

Hereditary Pancreatic Cancer Studies

Overview of published studies

Study	N	High-risk group	Imaging tests	Diagnostic yield* n (%)
Brentnall 1999	14	FPC	EUS + CT + ERCP	7 (50)
Rulyak 2001	35	FPC	EUS; ERCP§	12 (34)
Kimmey 2002#	46	FPC	EUS; ERCP§	12 (26)
Canto 2004	38	FPC, PJS	EUS; CT§, EUS-FNA§, ERCP§	2 (5)
Canto 2006	78	FPC, PJS	EUS + CT; EUS-FNA§, ERCP§	8 (10)
Kluijt 2009	3	p16	EUS + MRI; CT§	2 (67)
Poley 2009	44	FPC, PJS, p16, HP, BRCA, p53	EUS; CT§, MRI§	10 (23)
Langer 2009	76	FPC, p16, BRCA	EUS + MRI/MRCP; EUS-FNA§	1 (1)
Verna 2010	51	FPC, PJS, p16, HP, BRCA, LS	EUS and/or MRI/MRCP; EUS-FNA§, ERCP§	6 (12)
Ludwig 2011	109	FPC, BRCA	MRCP; EUS§, EUS-FNA§	9 (8)
Vasen 2011	79	p16	MRI/MRCP	16 (20)
Schneider 2011¥	72	FPC, BRCA, PALB2	EUS + MRI/MRCP	9 (13)
Al-Sukhni 2012	262	FPC, PJS, p16, HP, BRCA	MRI; CT§, EUS§, ERCP§	19 (7)
Canto 2012	216	FPC, PJS, BRCA	EUS + CT + MRI/MRCP; EUS-FNA§	5-92 (2-43)

* Yield is defined as the detection of pathologically proven (pre)malignant lesions (early invasive cancer T1N0M0, PanIN ≥2 or IPMN)

Continuation of Brentnall 1999, included 14 high-risk individuals from Brentnall 1999

§ Test performed only as an additional test for detected abnormalities

¥ Continuation of Langer 2009, included high-risk individuals from Langer 2009

HEREDITÁRNÍ PANKREATITIDA

- AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNÍ ONEMOCNĚNÍ S PENETRACÍ 80%
- AUTOAKTIVACÍ INTRAPANCREATICKÉHO TRYPSINOGENU JE INDUKOVÁNA INFLAMACE
- GENETICKÁ ASOCIACE S GENY PRSS1, SPINK1, CFTR MUTACE

HEREDITÁRNÍ PANKREATITIDA - DEFINICE

DETEKCE POZITIVITY GENU PRRS1 *n e b o*

PŘÍTOMNOST PANKREATITIDY U

2 OSOB PRVÉ GENERAČNÍ LINIE

3 OSOB DRUHÉ GENERAČNÍ LINIE

-CHRONICKÁ PANKREATITIDA PŘÍTOMNA U DVOU
NEBO VÍCE GENERACÍ, BEZ PŘÍTOMNOSTI JINÝCH-
„KLASICKÝCH“ ETIOLOGICKÝCH FAKTORŮ

PRSS1 - SERINE PROTEASE 1 GENE

VYSOKÁ TRYPSINOVÁ AKTIVACE INTRAPANCREATICKY -----
AUTOAKTIVACI INTRAPANCREATICKÉHO TRYPSINOGENU
POSITIVITA GENU V 85-90 %

SPINK1-SERINE PROTEASE INHIBITOR –KAZAL1
INHIBITOR PANCREATICKÉ SEKRECE TRYPSINU

Lowenfels et al. 2001

CFTR – CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE
REGULATOR OBSTRUKCE PANCREATICKÉHO VÝVODU EXTREMNĚ +
VAZKÝM SEKRETEM-OBSTRUKTIVNÍ PANCREATITIDA

NegliaJP et al. N Engl.J. Med 1995

KRITERIA PRO GENETICKÉ VYŠETŘENÍ PŘI PODEZŘENÍ NA HEREDITÁRNÍ PANKREATITIDU

- NEVYSVĚTLITELNÁ PANKREATITIDA DĚTÍ
- RODINNÁ ANAMNÉZA IDIOPATICKÉ PANKREATITIDY, REKURENCE AKUTNÍ PANKREATITIDY NEJASNÉ ETIOLOGIE
- PŘÍBUZNÍ A JEJICH RODINY, KDE BYLY U NĚKTERÉHO ČLENA RODINY POTVRZENY GENETICKÉ MUTACE ZNÁMÉ U HEREDITÁRNÍ PANKREATITIDY
- IDIOPATICKÁ PANKREATITIDA U OSOB < 25 LET

PRSS3 MUTACE A KARCINOM PANKREATU

- **PRSS3-in vitro** -BUNĚČNÁ
PROLIFERACE A INVASE NÁDORU
- **PRSS3-in vivo** – PROGRESE
PANKREATICKÝCH METASTÁZ

ZÁVĚR : OVER-EXPRESSE PRSS3
metastazování a špatná prognóza

FAMILIAL PANCREATIC CANCER

DEFINICE - VÝSKYT V RODINÁCH, KDE
ALESPON 2 PŘÍBUZNÍ 1.LINIE MĚLI
DIAGNOSTIKOVÁN KARCINOM PANKREATU –
BEZ PŘÍTOMNOSTI JINÝCH HEREDITÁRNÍCH
SYNDROMŮ

Hruban RH., Ann.Surg 2010

**RIZIKO NÁLEZU PANKREATICKÉHO KARCINOMU V
RODINÁCH S KARCINOMEM PANKREATU
JE ODVISLÉ OD POČTU RODINNÝCH PŘÍSLUŠNÍKŮ S JIŽ
DIAGNOSTIKOVANÝM KARCINOMEN PANKREATU**

2 PŘÍBUZNÍ S KARCINOMEM	RIZIKO KARCINOMU	6,4-X
3 PŘÍBUZNÍ S KARCINOMEM	RIZIKO KARCINOMU	32,0-X

RODINNÝ PANKREATICKÝ KARCINOM JE GENETICKY HETEROGENNÍ STAV

BRCA1 POZITIVITA 3 – 5 %

BRCA2 POZITIVITA 12 – 14 %

Lynch HT 2005

Canto M . 2012

PALB 2 POZITIVITA 3,7 %

Slater EP 2010

ATM /mutace u ataxia teleangiectasia/ POZITIVITA 2,4 – 4,6 %

Roberts et al 2012

CDKN2A – POZITIVITA PROKÁZÁNA U KARCINOMU I BEZ PŘÍTOMNÉHO
MELANOMU V RODINĚ

Ghiorzo P. J Med Genet 2012

**LOKALISACE PANKREATICKÉHO KARCINOMU JE VÝZNAMNĚ
MÉNĚ ČASTO V HLAVĚ PANKREATU NEŽ U KARCINOMU
SPORADICKÉHO --- $p < 0,01$**

**HLADINA CA 19-9 JE STATICKY VÝZNAMNĚ VYŠŠÍ U
FAMILIÁLNÍHO KARCINOMU NEŽ U KARCINOMU
SPORADICKÉHO --- $p < 0,05$**

Barton JG et al. J.Gastroent . Surgery 2011

**VÝSKYT MIMOPANKREATICKÝCH MALIGNIT U OSOB S
FAMILIÁLNÍM (No 68) A
SPORADICKÝM (No 698) KARCINOMEM PANKREATU
V %**

	FPC	SPC	P
PRS	10,3	4,9	0,06
KOLOREKTUM	10,3	6,3	0,20
PROSTATA	4,4	2,3	0,28
ENDOMETRIUM	2,6	0,9	0,03
OVARIUM	1,5	0,6	0,61
MELANOM	8,8	0,6	p < 0,01
ŽALUDEK	4,4	1,7	0,12
PLÍCE	5,9	3,7	0,38

PROSPEKTIVNÍ STUDIE- RODINY S PEUTZ-JEGHERSOVÝM SYNDROM A S RODINOU ANAMNÉZOU PANKREATICKÉHO KARCINOMU

V intervalu 12 měsíců prováděno CT a EUS vyšetření pankreatu

Zařazeno: 6 osob s PJS a 72 osob s rodinným výskytem karcinomu pankreatu

Výsledek: 8 OSOB S PANKREATICKOU LÉZÍ:
MALIGNITOU/MALIGNITAMI, z toho 6 osob –
Benigní Intraduktální Papilární Mucinózní Neoplazie

1 osoba-Invazivní intraduktální adenokarcinom

1 osoba-Pankreatická intraepiteliální neoplazie

Kromě toho jako „vedlejší“ nález - 2x tumor plic 1x nádor vaječníku

PROSPEKTIVNÍ STUDIE U 48 ASYMPTOMATICKÝCH OSOB S RIZIKEM KARCINOMU PANKREATU

14 OSOB FAMMM

22 OSOB FAMILIAL PANCREATIC CANCER

3 OSOBY HEREDIT.P.

2 OSOBY PEUTZ - JEGHERS SYNDROM

3 OSOBY BRCA 1

2 OSOBY BRCA 2

ZÁVĚR: 3 OSOBY (6%) KARCINOM PANKREATU

7 OSOB (15%) IPMN

HEREDITA A KARCINOM PANKREATU

HEREDITA A KARCINOM

	POČET RODIN	POČET ČLENŮ RODIN
Peutz-Jeghers	4	14
Familial polyposis	3	7
Hereditary pancreatitis	9	24
Pancreatic cancer family	1	6
BRCA - 2	2	8

Pancreatic cancer during 12 months - 1 IPMN
 2 Adeno ca
 1 Breath cancer

4x pos. z 59 osob (7,0%)

P.Dite et al. 2011

JAK POSTUPOVAT U OSOB S NEJASNOU DIAGNOSTIKOU PŘI PODEZŘENÍ NA MALIGNITU ?

NÁLEZ NEJASNÉHO CYSTOIDU BEZ PODEZŘENÍ NA
MALIGNITU: 6-12 MĚSÍCŮ INTERVAL KONTROLY
ZOBRAZOVACÍMI METODAMI

NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÉ A INDETERMINOVANÉ
SOLIDNÍ PANKREATICKÉ LÉZE , NEBO NEJASNÉ
STRUKTURY HLAVNÍHO PANKREATICKÉHO

VÝVODU: ZA 3 MĚSÍCE KONTROLA ZOBRAZOVACÍMI
METODAMI

