

Nádory slinivky břišní, populace v riziku a možné řešení pro budoucí screening v ČR

K. Kašparová

Epidemiologie a rizikové faktory

Nádory slinivky břišní (PaC) jsou agresivní maligní onemocnění s velmi špatnou prognózou. Téměř 80 % pacientů se potýká s neresekovatelným nebo metastatickým onemocněním a bohužel i u včasných stadií, které je možné chirurgicky resekovat a léčit chemoterapií, je pětiletá míra přežití stále pod 50 % [Tabulka 1]. Vzhledem k rostoucí incidenci se předpokládá, že nádory slinivky břišní se stanou druhou nejčastější příčinou úmrtí souvisejících s onkologickými onemocněními. Absence screeningového programu, časná detekce a omezená účinnost současné chemoterapie jsou hlavními faktory přispívajícími k vysoké míře úmrtnosti.

Tabulka 1. Pětiletá míra přežití pacientů s PaC podle stadia. Údaje z databáze SEER 2023 (<https://seer.cancer.gov/>).

Stadium rakoviny pankreatu	Stupeň rozšíření	Pětiletá míra přežití (%)
Stadium I	Lokalizované	44
Stadium II/III	Regionální	15
Stadium IV	Metastatické	3

Více než 90 % všech diagnostikovaných nádorů pankreatu představuje pankreatický duktální adenokarcinom (PDAC), který vzniká z duktálního epitelu exokrinního pankreatu. PDAC léze obsahují v průměru 60–70 mutací a vykazují značnou nádorovou heterogenitu. Přibližně 85 až 95 % případů PDAC má mutaci v onkogenu KRAS. Tři tumor supresorové geny jsou také často mutovány – CDKN2A (~50 %), TP53 (60–70 %) a SMAD4 (40–50 %), přičemž SMAD4 je typicky spojován se zvýšenou metastatickou zátěží^{1,2,3}.

Vzhledem k tomu, že mutace KRAS se vyskytují ve více než 90 % nádorů pankreatu, jeho detekce v cirkulující volné nádorové DNA (cfDNA) by mohla představovat biomarker pro sledování odpovědi na chemoterapii, jelikož jediný schválený biomarker pro sledování odpovědi na léčbu je CA 19-9, který nemá dostatečnou sensitivitu a specifitu⁴.

Heterogenita a složitost nádorů slinivky břišní poukazuje na potřebu cílených terapeutických strategií. Personalizovaný přístup na základě molekulárních profilů nádorů, představuje naději na zlepšení výsledků léčby, ale vyžaduje další výzkum.

Mezi faktory zvyšující riziko PaC patří kouření, konzumace

alkoholu, obezita a nezdravé stravovací návyky, zejména konzumace červeného masa. Významnými rizikovými faktory jsou pohlaví (u mužů je riziko vyšší), věk (se zvýšeným rizikem po 50. roce života), etnicita, diabetes (zejména nově diagnostikovaný po 50. roce), rodinná anamnéza, genetické faktory a chronický zánět pankreatu.

Současné diagnostické metody

Současné přístupy pro sledování a včasný záchyt PaC jsou založeny na zobrazovacích vyšetřeních. Doporučená je kombinace endoskopické ultrasonografie (EUS) a magnetické rezonance s magnetickou cholangiopankreatografií (MR/MRCP); výpočetní tomografie (CT) v pankreatickém protokolu je indikována u jedinců, kteří nemohou podstoupit EUS nebo MR/MRCP, zejména kvůli citivitě pro detekci menších lézí a snaze vyvarovat se ionizujícímu záření⁵.

V tuto chvíli neexistují konkluzivní data umožňující doporučení konkrétního biomarkeru jako nástroje pro screening a včasný záchyt PaC. Jednoznačným cílem takového biomarkeru je odhalit nádorové a přednádorové změny dostatečně brzy, aby se zlepšila prognóza pacienta a míra přežití (Tabulka 2).

Primárními cílovými patologiemi pro časnou detekci jsou nádory pankreatu ve stadiu I a vysoce rizikové dysplazie, které jsou spojeny s vynikajícím dlouhodobým přežitím (pětileté přežití přesahuje 80 % podle databáze NCI SEER)⁶.

Genetické mutace zvyšující riziko

Vzhledem k potenciálnímu klinickému dopadu, který mají patologické zárodečné mutace v genech, na management pacientů s PaC a jejich rodinné příslušníky, je odbornými společnostmi doporučováno univerzální genetické testování u všech pacientů s PaC s použitím multigenového panelu (Tabulka 3) pro vyhodnocení přítomnosti genetických predispozic spojených se zvýšeným rizikem PaC⁷.

Americká Společnost pro Gastrointestinální Endoskopii (ASGE) v roce 2022 doporučila screening PaC u jedinců s celoživotním rizikem vyšším než 5 %⁸.

V České republice vznikají konsenzuální národní doporučení týkající se péče o nosiče zárodečných patogenních variant nádorových predispozičních genů na základě společného úsilí klinických genetiků, onkologů, onkogenetologů, gastroenterologů a zástupců dalších odborností, kteří realizují lékařskou péči o vysoce rizikové osoby s nádorovou predispozicí⁹.

Syndrom dědičné rakoviny prsu a vaječníků

Patogenní mutace v zárodečných genech BRCA2 a BRCA1, které jsou spojeny se syndromem dědičné ra-

Tabulka 2. Možné biomarkery pro včasný záchyt PaC⁶

Určený účel	Typ biomarkeru	Příklady	Cíl
Screening/Surveillance	Krevní testy	CA19-9, DUPAN-2, cfDNA	PaC stadium I
	Elektronické lékařské záznamy	Úbytek hmotnosti, glukóza, triglyceridy, změna medikace	PaC v raném stadiu
	Močové biomarkery	Proteinové markery	PaC v raném stadiu
	Nově zjištěná cukrovka	Glukóza	PaC v raném stadiu
Hodnocení cyst slinivky břišní	Cystická tekutina	Mutovaná DNA	Přítomnost a stupeň dysplazie
Endoskopické hodnocení	Sekretinem stimulovaná pankreatická šťáva	Mutovaná DNA	PanIN ^a , cystická neoplazie, PaC
Hodnocení abnormalit při zobrazovacích vyšetřeních slinivky břišní	Zobrazovací biomarkery	Dilatace hlavního pankreatického vývodu, akumulace tuku v pankreatu, atrofie, radiomika	PaC
Posouzení rizik	Molekulární zobrazování	α v, β 7 Integrin	PaC
	Věk, rodinná anamnéza, kouření	Počet příbuzných prvního a druhého stupně s PaC	PaC
	Genové varianty	BRCA1/2, ATM, CDKN2A, MLH1, MSH2	PaC
	Metabolomika v plazmě	Panel metabolitů	PaC 24

^a PanIN – pankreatické duktální intraepiteliální neoplazie

koviny prsu a vaječnicků, patří mezi nejčastější patologické varianty a jsou identifikovány až u 7 % pacientů s PaC. Nositelé zárodečných mutací v genu BRCA2 mají celoživotní riziko vzniku nádoru pankreatu 5–8 %, což je přibližně 4–6krát vyšší ve srovnání s běžnou populací. Riziko PaC u nositelů mutací v BRCA1, i když nižší než u BRCA2, je stále odhadováno na 3–5 %, což je přibližně 2–2,5krát vyšší než u běžné populace. Gen PALB2 (FANCN) byl objeven jako součást endogenního multiproteinového komplexu BRCA2 a dědičné mutace v genu PALB2 jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu a pankreatu.

ATM

Patogenní zárodečné mutace v genu ATM jsou relativně časté v běžné populaci (frekvence v populaci 1 z 100–244); jejich prevalence je však vyšší u jedinců s PaC, zejména u těch, kteří mají také rodinnou anamnézu PaC. Celoživotní riziko PaC pro nositele zárodečných mutací v ATM je dle dosavadních studií 5–10 %.

Syndrom familiárního melanomu (FAMMM)

Nositelé zárodečných mutací v genu CDKN2A mají zvýšené riziko vzniku melanomu a pankreatické neoplazie,

Tabulka 3. Geneticky podmíněná onemocnění a zvýšené riziko PaC⁷

Gen	Genetický syndrom	Průměrné celoživotní riziko PaCa (%)
ATM	Ataxia telangiectasiab	5–10
BRCA2	Syndrom dědičné rakoviny prsu a vaječnicků	5–8
BRCA1	Syndrom dědičné rakoviny prsu a vaječnicků	3–5
CDKN2A	Syndrom familiárního melanomu	16–20
MLH1, MSH2, MSH6	Lynchův syndrom	0,5–7
PALB2	Syndrom dědičné rakoviny prsu a vaječnicků	5–8
PRSS1	Hereditární pankreatitida	10
STK11	Peutz-Jeghersův syndrom	11–32
TP53	Li-Fraumeni syndrom	Není známo

^a Individuální riziko se liší v závislosti na dalších rizikových faktorech, včetně rodinné anamnézy, dalších genetických rizikových variant, abnormalit slinivky břišní, kouření a chirurgické resekcí prekancerózních lézí.

^b Ataxia telangiectasia postihuje jedince, kteří nesou patogenní zárodečné mutace v obou alelách genu ATM.

přičemž celoživotní riziko PaC dosahuje až 16–20 %. Prospektivní sledování PaC u těchto nositelů zlepšuje záchyt raných stadií a míru přežití.

Lynchův syndrom

Geny MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 a EPCAM spojené s Lynchovým syndromem zvyšují riziko vzniku několika typů onkologických onemocnění. Celoživotní riziko PaC u nositelů zárodečných mutací v genech MLH1, MSH2 a MSH6 bylo odhadnuto na 0,5–7 %, což je zvýšené ve srovnání s běžným populačním rizikem, i když není tak vysoké jako rizika spojená s CDKN2A, ATM nebo BRCA2.

Hereditární pankreatitida

Hereditární pankreatitida se vyznačuje opakovanými záněty slinivky břišní, často začínajícími v mladém věku, což vede k chronickému poškození slinivky. Zárodečné mutace v genu PRSS1 jsou spojeny s nejzávažnějším typem hereditární pankreatitidy a celoživotním rizikem PaC až 10 %.

Peutz-Jeghersův syndrom

Zárodečné mutace v genu STK11 (LKB1) přinášejí riziko Peutz-Jeghersova syndromu, který je charakterizován tvorbou gastrointestinálních polypů a zvýšeným rizikem vzniku několika typů nádorových onemocnění. Jedinci s Peutz-Jeghersovým syndromem mají nejvyšší celoživotní riziko PaC 11–32 %.

Li-Fraumeni syndrom

Zárodečné mutace tumor supresorového genu TP53 způsobují syndrom Li-Fraumeni, který je predispozicí k nádorovým onemocněním různého typu. Charakteristický je vysokou frekvencí výskytu nádorů v rodině („nádorové rodiny“) s velmi včasným nástupem onemocnění. Ve vztahu k PaC není riziko zcela objasněno, některé studie prokázaly hodnotu relativního rizika 7,3¹⁰.

Familiární nádory pankreatu

Jeden z deseti pacientů diagnostikovaných s PaC uvádí rodinnou anamnézu, která zahrnuje jednoho nebo více příbuzných postižených PaC. Familiární nádory pankreatu jsou definovány jako přítomnost dvou nebo více příbuzných postižených PaC. Musí se jednat minimálně o dva postižené a navzájem příbuzné 1. stupně (FDR – first-degree relative), tj. rodič-dítě nebo sourozenecký pár.

Možnosti screeningu

Cílem screeningu PaC je odhalit nádory v rizikové populaci (viz přehled výše a Tabulka 3) v časném stadiu, aby byla léčba úspěšná a míra přežití vysoká.

Screeningový nástroj musí být téměř neinvazivní a levný, aby umožnil širokou aplikovatelnost. Látky vylučované nádorovou tkání, které nejsou vylučovány nenádorovou tkání a které jsou snadno a levně detekovatelné v krvi nebo

moči, jsou tedy ideálním biomarkerem, protože umožňují specifickou a neinvazivní detekci malignit. Biomarkery však mohou být složitější a/nebo nepřímé, zahrnující například měření imunitní odpovědi na vyvíjející se nádor, hormonální změny vyvolané nádorem nebo profily proteinů, lipidů či metabolitů analyzované pomocí hmotnostní spektrometrie v krevním séru či plazmě¹¹.

Onkologická onemocnění jsou rozmanitá a je nepravděpodobné, že by jediný biomarker mohl s vysokou specificitou a senzitivitou odhalit všechny malignity konkrétního orgánu. Je důležité zdůraznit, že u populačního screeningu je prioritou udržení vysoké specificity (nízké míry falešně pozitivních výsledků). I malá míra falešně pozitivních výsledků se totiž promítá do velkého počtu lidí, kteří jsou vystaveni zbytečným nákladným diagnostickým postupům a psychickému stresu. Pro screeningový program může být nutné využití více biomarkerů.

V současné době není screening pro včasný záchyt nádorů slinivky břišní vhodný pro neselektovanou populaci. Naopak je zásadní pro jedince s vysokým rizikem vzniku tohoto onemocnění v důsledku rodinné anamnézy a/nebo genetických predispozic. Včasná diagnóza vede k většímu počtu kurativních resekcí a delšímu přežití. V literatuře jsou již popsána první ekonomická hodnocení popisující nákladovou efektivitu screeningu PaC u vysoce rizikových osob¹².

Lipidomická analýza: inovativní přístup v diagnostice

Změny koncentrací lipidů v plazmě byly zaznamenány u různých typů malignit (močového měchýře, prsu, kolorekta, žaludku, jater, ledvin, plic, jícnu, vaječnicků, prostaty, štítné žlázy a slinivky břišní). Změněný profil plazmatických lipidů může pocházet nejen z nádorových buněk, nádorového stromatu a apoptotických buněk, ale také z imunitní odpovědi¹³.

Předchozí studie spolehlivě prokázaly specifický lipidomický fenotyp u pacientů s PDAC bez ohledu na stadium, věk, léčbu nebo přítomnost diabetu. V plazmě pacientů s PDAC bylo významně sníženo množství různých druhů lipidů, jako jsou mononenasycené sfingomyeliny s velmi dlouhým řetězcem, ceramidy a (lyso)fosfatidylcholinu. Studie publikovaná týmem prof. Michala Holčapka v Nature Communications ukázala, že profilování lipidů může spolehlivě rozlišit mezi pacienty s PDAC a zdravými kontrolami nebo pacienty s pankreatitidou¹⁴.

LDPC lipidomický test a jeho vyhodnocení pomocí softwaru Lipidica, jejichž klinické ověření je hlavní misí společnosti Lipidica, a.s., jsou dle současného stavu poznání odbornou komunitou vnímány jako slibný biomarker pro záchyt resekabilních stadií PaC včetně prekanceróz, které nemohou být identifikovány zobrazovacími metodami.

Technologie vychází z evropských patentů EP 3514545

s názvem „A method of diagnosing pancreatic cancer based on lipidomic analysis of a body fluid“ a EP 3575793 s názvem „A method of diagnosing cancer based on lipidomic analysis of a body fluid“.

Výsledek lipidomického testu je vyhodnocen na základě stanovených koncentrací endogenních lipidů (lipidomický profil), které jsou pomocí statistických nástrojů srovnány s profily zdravých jedinců a pacientů s PaC. Hodnota výsledku $\leq 0,5$ znamená lipidomický profil podobný zdravým jedincům, hodnota $> 0,5$ podobný pacientům s PaC.

Studie funkční způsobilosti lipidomického testu

Společnost Lipidica, a.s. realizuje studii funkční způsobilosti dle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU (IVDR)¹⁵. Jedná se o multicentrickou nerandomizovanou studii klinické funkce se dvěma rameny koordinovanou na národní úrovni pod vedením Masarykova onkologického ústavu a v úzké spolupráci s dalšími klinickými pracovišti v ČR, specializovanými na sledování osob v riziku a léčbu.

Doposud na národní úrovni probíhá záchyt nádorů slinivky břišní v České republice v rámci výzkumných screeningových kohort v souladu s doporučením odborných společností⁵. Jedná se o studie s názvem ScrePan, kterou koordinuje Masarykův onkologický ústav a HEPACAS koordinovaný Fakultní nemocnicí v Olomouci a Českou gastroenterologickou společností ČLS JEP.

Primárním cílem studie realizované společností Lipidica, a.s. je verifikovat, že lipidomický test a software dovede rozlišovat mezi pacienty s diagnostikovaným PaC (rameno 1) a osobami bez této diagnózy, avšak ve zvýšeném riziku z důvodu predispozic (rameno 2 a Tabulka 3).

Případní zájemci o účast ve studii se mohou registrovat vyplněním formuláře na stránkách společnosti Lipidica, a.s.¹⁶.

Lipidica, a.s. usiluje o to, aby na trh přinesla neinvazivní, přesné (dosahující sensitivity okolo 95 % a specificity více než 99 %), nákladově efektivní a vysoce produktivní řešení, které v klinické praxi zatím zcela chybí.

Zdroje

- Nusrat, F. et al.:** The Clinical Implications of KRAS Mutations and Variant Allele Frequencies in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 2103. doi: 10.3390/jcm13072103
- Adrien, G. et al.:** Uncertain Beginnings: Acinar and Ductal Cell Plasticity in the Development of Pancreatic Cancer. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2022, 13, 369–382. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.07.014
- Stefanoudakis, D. et al.:** Significance of TP53, CDKN2A, SMAD4 and KRAS in Pancreatic Cancer. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024, 46, 2827–2844. doi: 10.3390/cimb46040177
- Del Re, M. et al.:** Early changes in plasma DNA levels of mutant KRAS as a sensitive marker of response to chemotherapy in pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2017, 7, 7931. doi: 10.1038/s41598-017-08297-z
- Vaněk, P. et al.:** Surveillance karcinomu pankreatu u osob s vysokým rizikem: Stanovisko odborných společností *Gastroent Hepatol* 2023; 77(6): 529–538
- Goggins, M.:** The role of biomarkers in the early detection of pancreatic cancer. *Fam Cancer.* 2024, 23(3), 309–322. doi: 10.1007/s10689-024-00381-4
- Elena, M. S. et al.:** Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention, *Gastroenterology.* 2023, 164(5), 752–765. doi:10.1053/j.gastro.2023.02.012.
- Sawhney, Mandeep S. et al.:** ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations, *Gastrointestinal Endoscopy,* 2022 May; 95(5): 817-826. doi: 10.1016/j.gie.2021.12.001.
- Kleiblová P. et al.:** Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM a CHEK2 predisponujících ke vzniku dědičného karcinomu prsu, vaječníků, prostaty a pankreatu [4.2024]. *Klin Onkol* 2024; 37(4): 292-299.
- DaVee, T. et al.:** Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations, *Gastrointest Endosc.* 2018, 87(6), 1443–1450. doi: 10.1016/j.gie.2017.12.019.
- Pepe, M. S. et al.:** Phases of Biomarker Development for Early Detection of Cancer, JNCI: *Journal of the National Cancer Institute,* 2001, 93, 1054–1061. doi: 10.1093/jnci/93.14.1054
- Corral, J. E. et al.:** Cost-effectiveness of Pancreatic Cancer Surveillance in High-Risk Individuals: An Economic Analysis. *Pancreas.* 2019, 48(4), 526. doi: 10.1097/MPA.0000000000001268
- Wolrab, D. et al.:** Oncolipidomics: Mass spectrometric quantitation of lipids in cancer research. *TrAC Trends Anal Chem.* 2019, 120, 115480. doi: 10.1016/j.trac.2019.04.012
- Wolrab, D. et al.:** Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nat Commun.* 2022, 13(1), 124. doi: 10.1038/s41467-021-27765-9
- ClinicalTrials.gov.** Clinical Performance of Medical Device Software "Lipidica 1.0" for Processing Data Generated by Lipidomic Analysis in Pancreatic Cancer Screening [online]. 2024-08-14 [cit. 2024-08-19]. Dostupný na WWW: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06549725?term=lipidica&rank=1>
- Lipidica.** Spadáte do rizikové skupiny výskytu rakoviny slinivky břišní (pankreatu)? [online]. 2024 [cit. 2024-08-19]. Dostupný na WWW: <https://www.lipidica.cz/dotaznik-1/dotaznik.php>