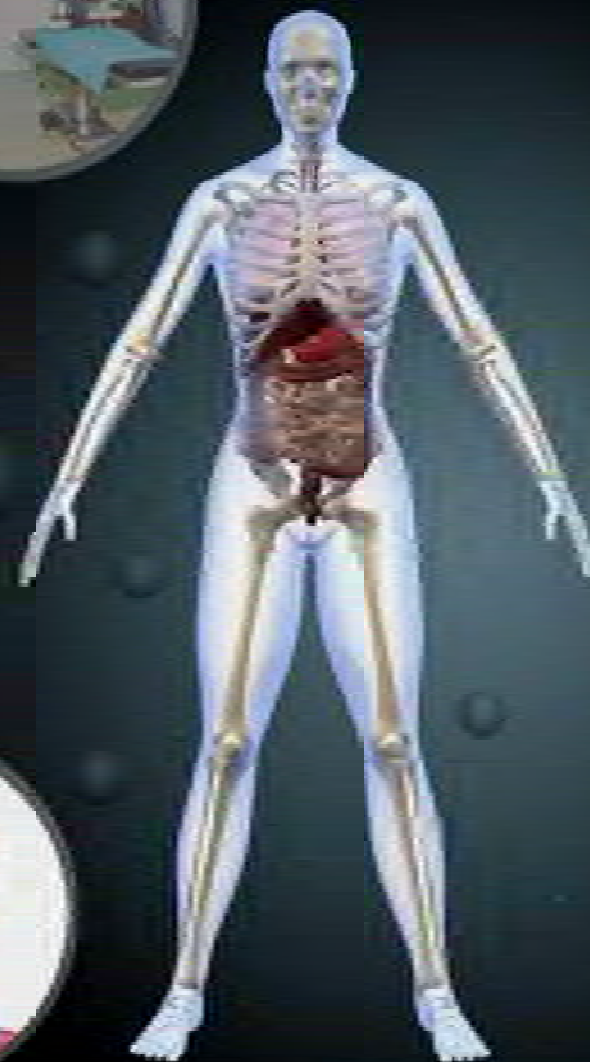
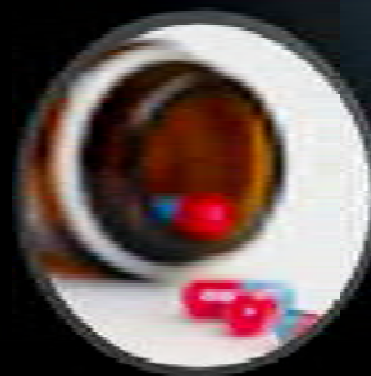


# **Epidemiologická štúdia nádorov pankreasu na Slovensku: ESNAP Projekt podporený grantom MZ SR**

**MUDr. Zora Adamčáková**

**Vš seminár RÚVZ Banská Bystrica**

**10.3.2009**

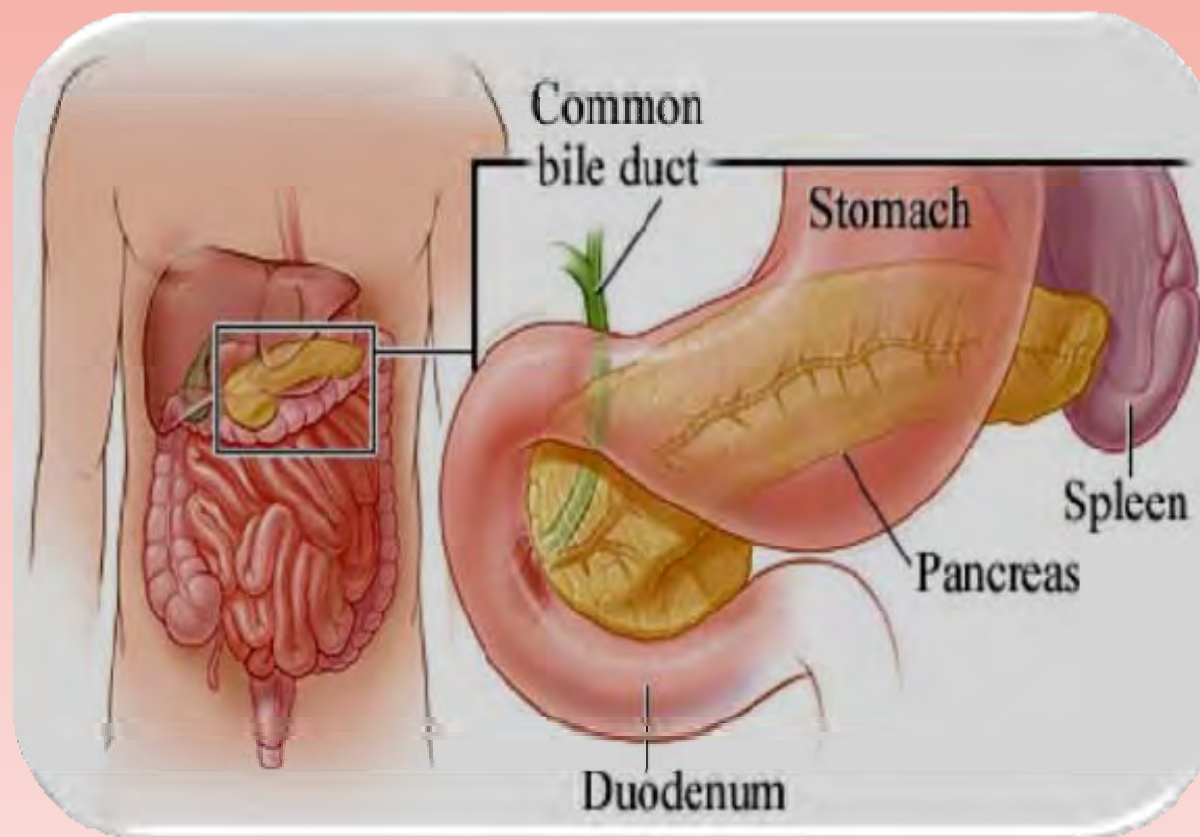


# 7. Marec - Deň výskumu rakoviny

Cieľ prednášky : metodológia štúdie  
pilotná štúdia GEP  
plná štúdia ESNAP

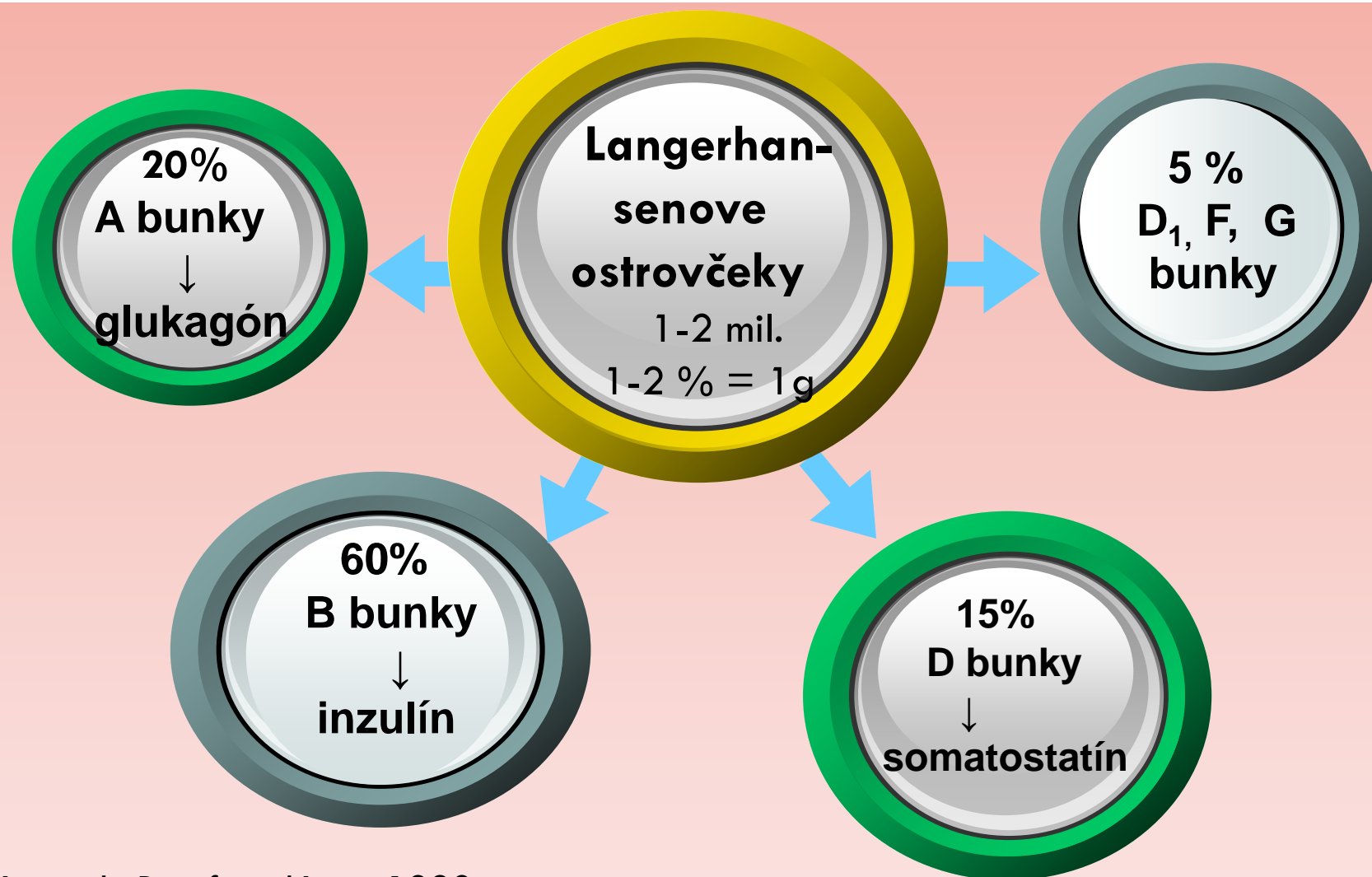


# Anatómia



- 60 – 90 g
- 12 – 16 cm
- caput-corpus-cauda
- v retroperitoneu na zadnej brušnej stene

# Endokrinná žľaza



# Endokrinný pankreas - ochorenia

## ✓ Diabetes mellitus :

1. typu IDDM (imunitne podmienený a idiopatický)
  - absolútny deficit inzulínu
2. typu NIDDM (s obezitou a bez obezity)
  - inzulínovou rezistenciou (IR), relatívny deficit inzulínu
  - etiológia: genetická predispozícia + IR + dysfunkcia B buniek  
+ faktory vonkajšieho prostredia
  - výraznejší genetický základ - polygénny typ dedičnosti
3. Malnutričný DM
4. DM ako súčasť iných ochorení
5. Porušená tolerancia glukózy
6. Gestačný DM

## ✓ Nádorové ochorenia (5%): inzulínóm, glukagonóm, somatostatinóm

Zdroj: Hulín et al.: Patofyziológia, 1998

# Exokrinná žľaza

Aciny → tráviace enzýmy

**Dudenum**

↓  
Sekretín ↑ H<sub>2</sub>O , činnosť vývodov  
Cholecystokinín ↓ H<sub>2</sub>O , ↑ enzýmov



Zdroj: Hulín et al.: Patofyziológia, 1998

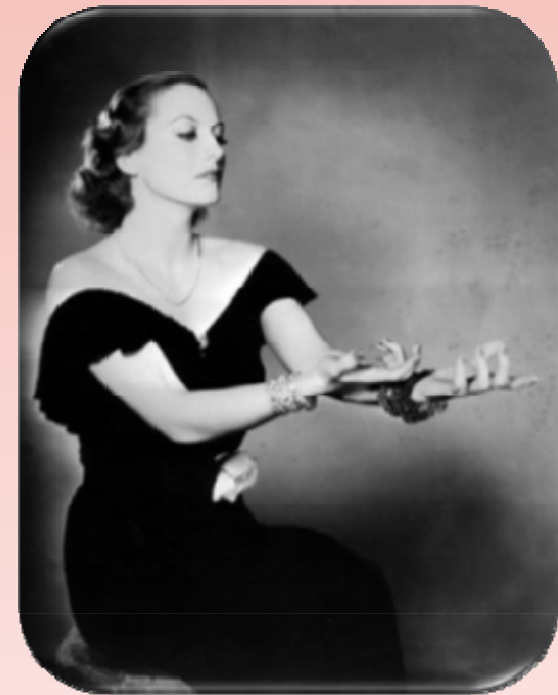


# Exokrinný pankreas - ochorenia

- ✓ Zápalové ochorenia
  - akútna pankreatitída
  - chronická pankreatitída
- ✓ Genetické ochorenia (cystická fibróza)
- ✓ **Nádorové ochorenia (95%): adenokarcinóm**

# Nádory exokrinného pankreasu

- ✓ 4 najčastejšie onkologické ochorenie GIT
- ✓ 5 najčastejšia príčina smrti na onkologické ochorenie
- ✓ 95 % nádorov vychádza z exokrinnnej časti
- ✓ 95% úmrtnosť do 5 rokov od stanovenia diagnózy
- ✓ medián prežívania 4 mesiace
- ✓ najčastejšie - adenokarcinóm





# Etiológia

## **Potvrdené rizikové faktory**

- ✓ Černosi majú približne o 50% vyššie riziko
- ✓ muži > ženy
- ✓ Fajčenie cigariet:
  - fajčiari majú 2-3 x vyššie riziko oproti nefajčiarom
  - 25 cig./deň → 4 x vyššie riziko oproti nefajčiarom

## **Predpokladané rizikové faktory:**

- ✓ Genetický polymorfizmus
- ✓ Diabetes mellitus ( th.inzulínom)
- ✓ Konzumácia alkoholu:
  - 10 alkoholických nápojov/mes. → 4 x ↑ riziko
- ✓ Obezita (+W/H ratio , - BMI)
- ✓ Infekcia Helicobacter pylori

# Klinický obraz

- **Najčastejšia príčina návštevy lekára je ikterus bez bolesti**
- Bolesť v epigastriu 7/10 pacientov
  - šíriaca sa do oblasti chrbta
  - zhoršujúca sa v horizontálnej polohe a po jedle
  - typicky pre nádory lokalizované v tele a chvoste pankreasu
- Ikterus – 5/10 pacientov , typicky nádory lokalizované v hlave pan.
- Chudnutie ,DM, svrbenie kože, horúčka, žalúdočný diskomfort
- **Väčšina pacientov prichádza k lekárovi až v IV. štádiu**

# Štádiá ochorenia

- ✓ I. štádium: TU lokalizovaný iba na pankreas
  - IA - veľkosť TU < 2 cm
  - IB - veľkosť TU > 2 cm
- ✓ II. Štádium: TU rozšírený mimo pankreasu
  - IIA - okolité tkanivá a/ alebo orgány, ale bez postihnutia regionálnych LU
  - IIB - postihnutie regionálnych LU a môžu byť postihnuté okolité tkanivá a orgány
- ✓ III. Štádium:  
TU rozšírený na hlavné cievy v okolí pankreasu , regionálne LU
- ✓ IV. štádium:  
TU rozšírený do vzdialených orgánov – pečeň, pľúca, peritoneálnej dutiny, okolitých orgánov, tkanív a LU

# Typy štandardnej terapie

## ✓ Chirurgická:

- Whipple procedúra: hlava pankreasu + žlčník, žlčovod + časť žalúdka + časť ten. čreva
- Totálna pankreatektómia : celý pankreas + časť žalúdka + časť ten.čreva + slezina + pril'ahlé LU + žlčovod + žlčník
- Distálna pankreatektómia : telo a chvost pankreasu +/- slezina
- *Paliatívne operácie , keď už je nádor rozšírený mimo pankreasu :*
  - biliárny bypass
  - endoskopický stent
  - žalúdočný bypass

## ✓ RT: externá alebo interná

## ✓ CHT: systematická alebo regionálna

Zdroj:[http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/Patient/page5#Section\\_195](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/Patient/page5#Section_195)

# Kuratívna chirurgická terapia = kompletné odstránenie nádoru

## ✓ Podmienky:

- TU lokalizovaný len na pankreas ( 20% pacientov)

## ✓ Pacienti:

✓ s lokalizovaným nádorom

✓ veľkosťou <2 cm

✓ Bez MTS v lymfatických uzlinách

✓ bez expanzie cez kapsulu pankreasu



kompletné odstránenie nádoru dáva šancu 5 – ročného prežívania medzi 18% - 24 %

# Terapeutické možnosti podľa štádia

## ✓ I. a II. štádium:

- chirurgická liečba samostatne
- operácia + CHT + RT
- clinical trial operácia nasledovaná CHT + RT, (CHT pred – počas – po RT)
- clinical trial operácia nasledovaná CHT

## ✓ III. štádium:

- Paliatívne operácie ( stent, bypass)
- CHT Gemcitabinom
- Clinical trial +CHT alebo chemoradiačná terapia
- Clinical trial RT podávaná počas operácie alebo interná RT

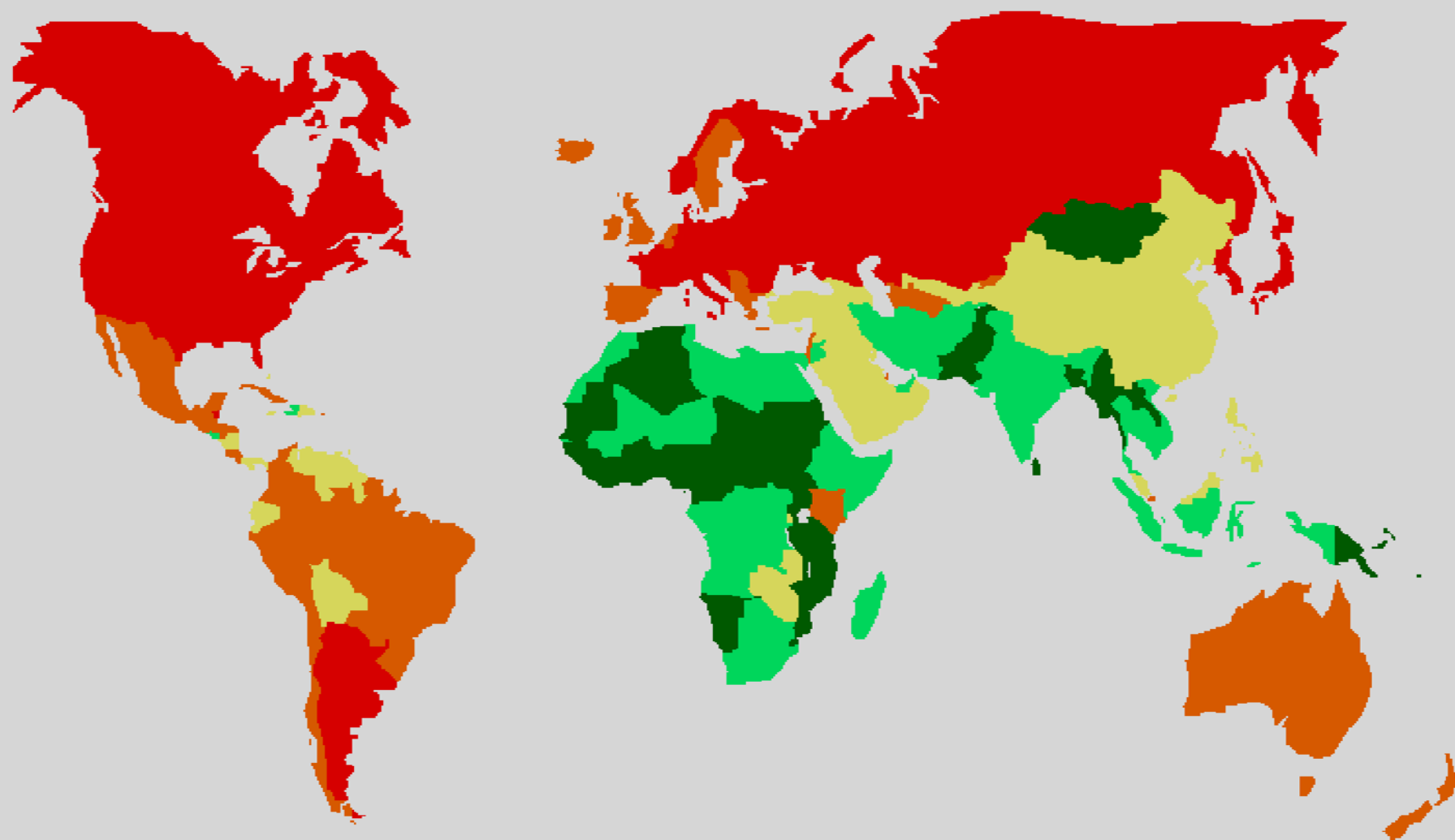
## ✓ IV. štádium:

- CHT Gemcitabinom s alebo bez erlotinibom
- Paliatívna liečba bolesti, podporná starostlivosť
  - paliatívne operácie, stenty, bypassy
- Clinical trial s použitím protinádorových liekov s alebo bez CHT

Zdroj: [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/Patient/page5#Section\\_195](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/Patient/page5#Section_195)



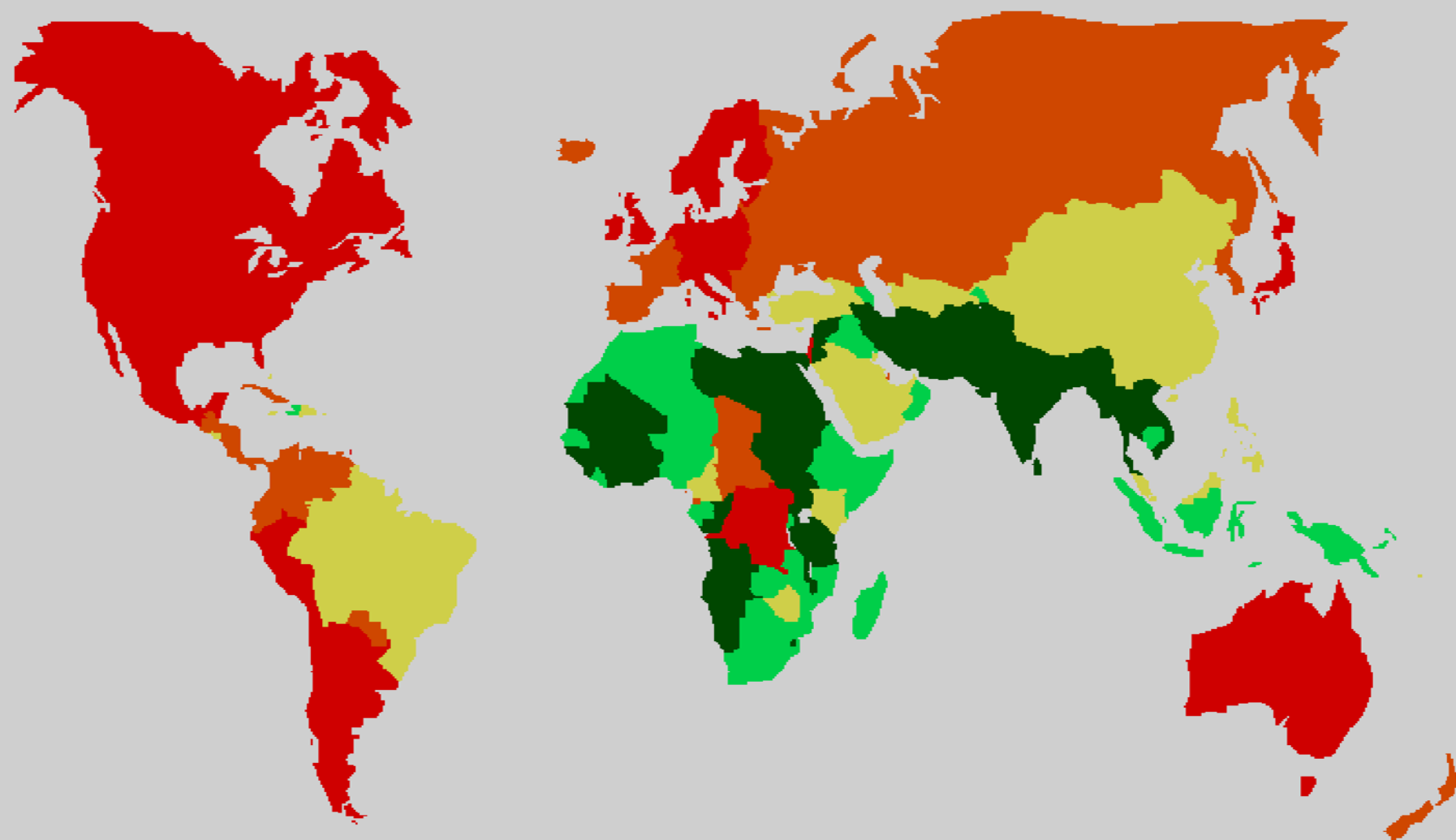
Pancreas, Males  
Age-Standardized incidence rate per 100,000



■ < 1.3   ■ < 2.1   ■ < 4.2   ■ < 7.1   ■ < 12.1

GLOBOCAN 2002, IARC

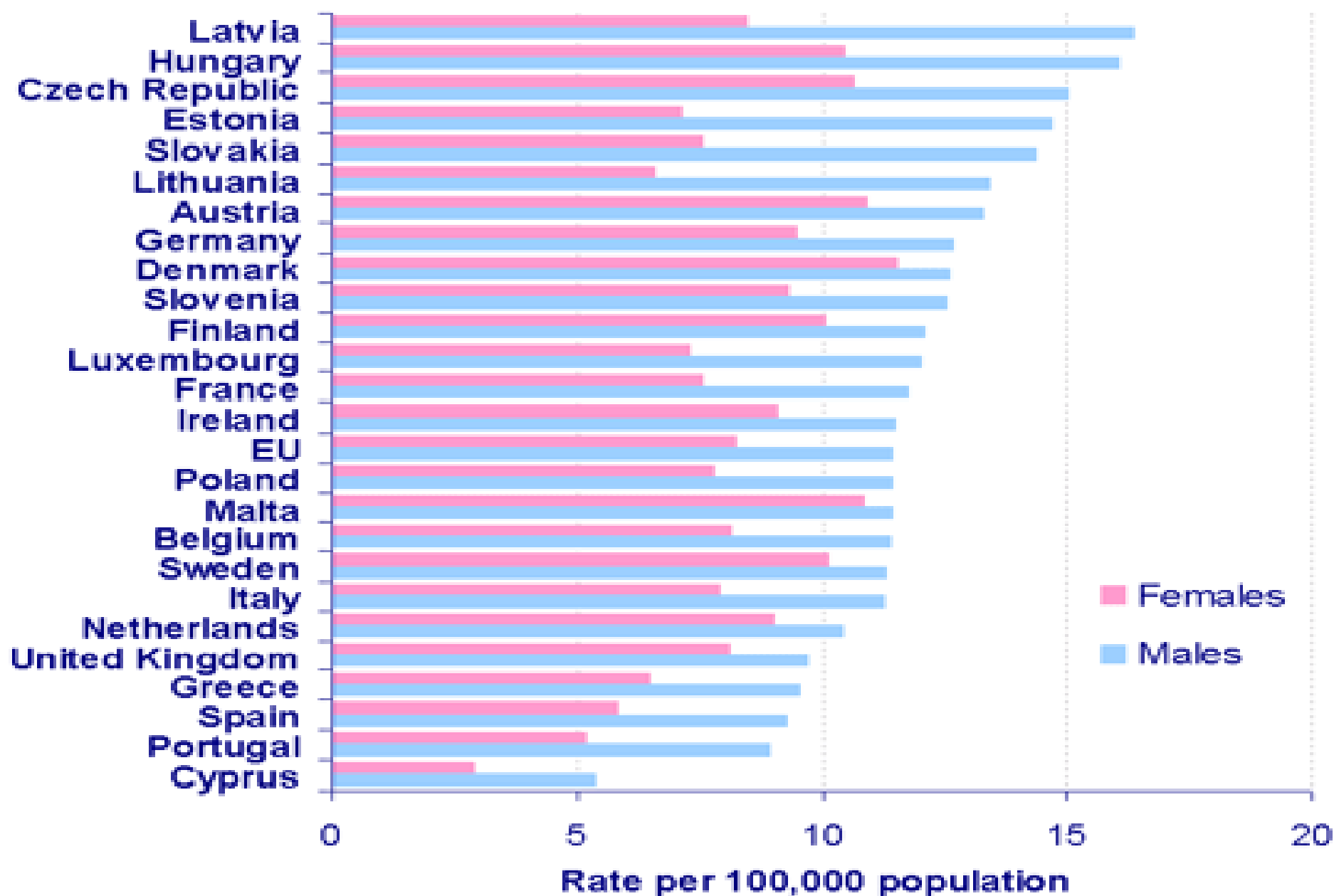
Pancreas, Females  
Age-Standardized incidence rate per 100,000



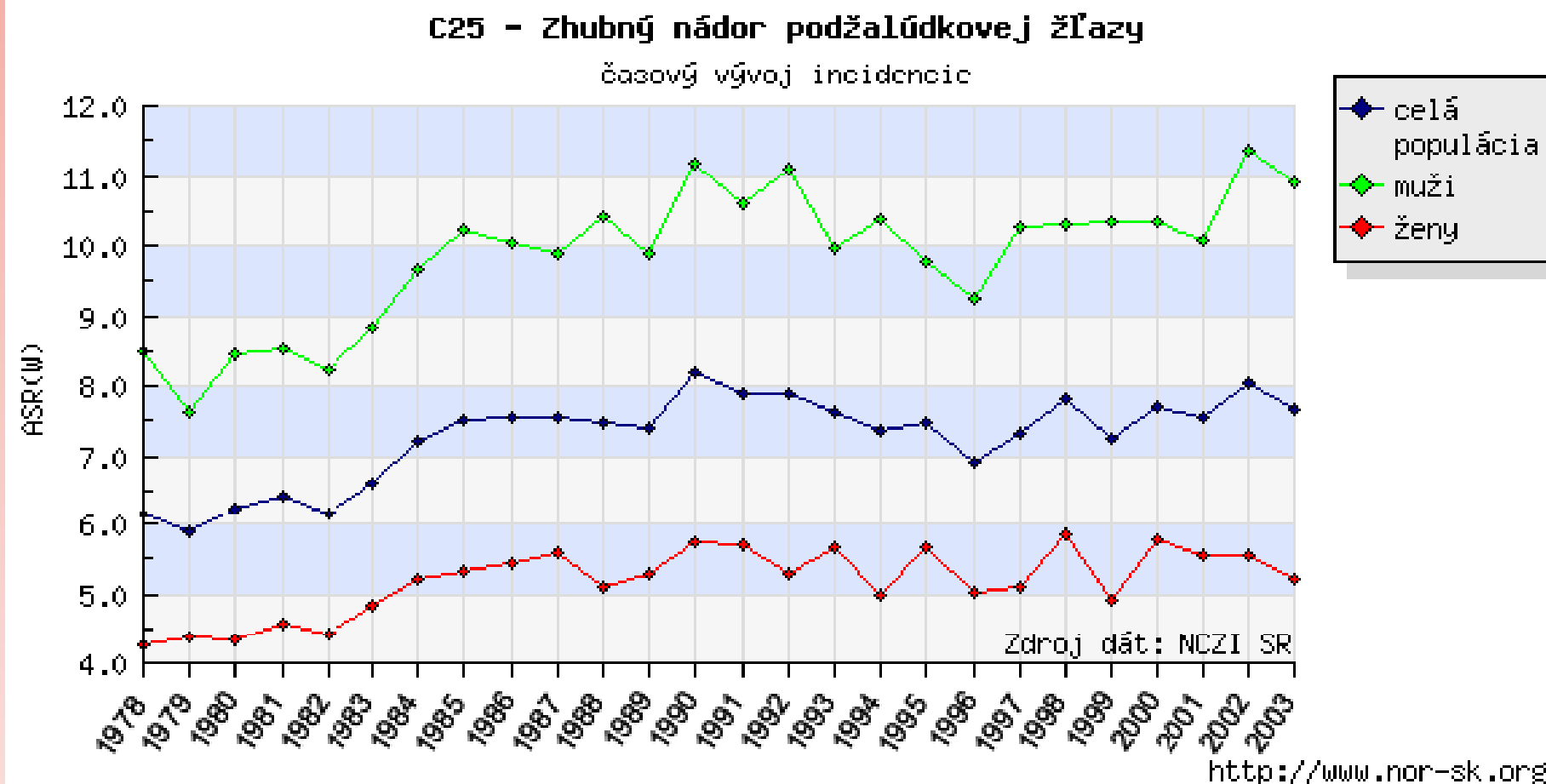
■ < 1.1   ■ < 1.7   ■ < 3.4   ■ < 4.6   ■ < 11.4

GLOBOCAN 2002, IARC

**Figure 2.2: European age-standardised mortality rates, pancreatic cancer, by sex, EU, 2002**



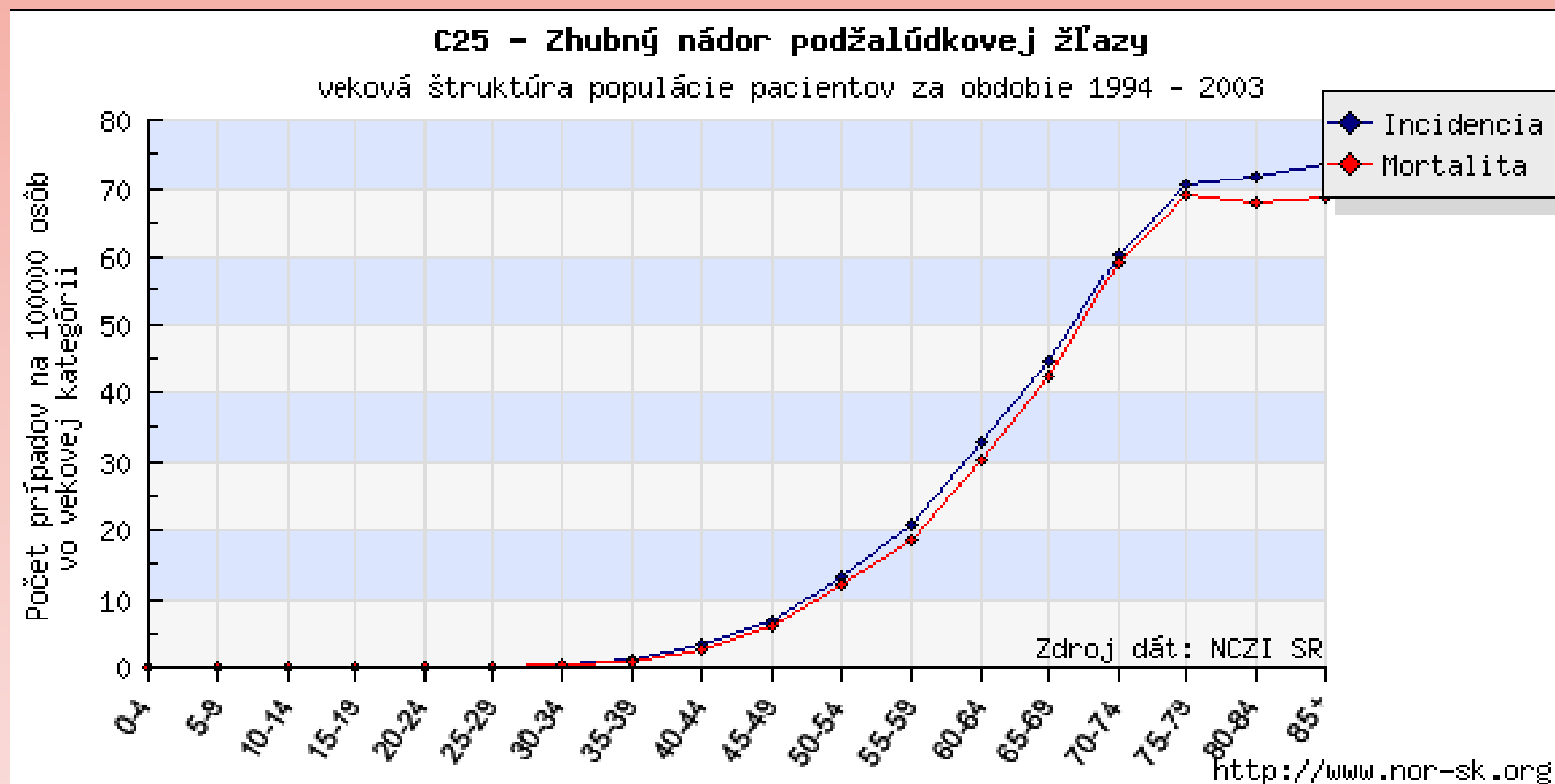
# Časový vývoj incidencie C 25 - porovnanie mužov a žien v SR



Graf zobrazuje časový vývoj hrubej incidencie (počet nových prípadov na 100000 osôb) pre zvolenú diagnózu v porovnaní celej populácie, populácie mužov a populácie žien.

# Vekovo špecifická incidencia a mortalita

## C 25.0 v SR



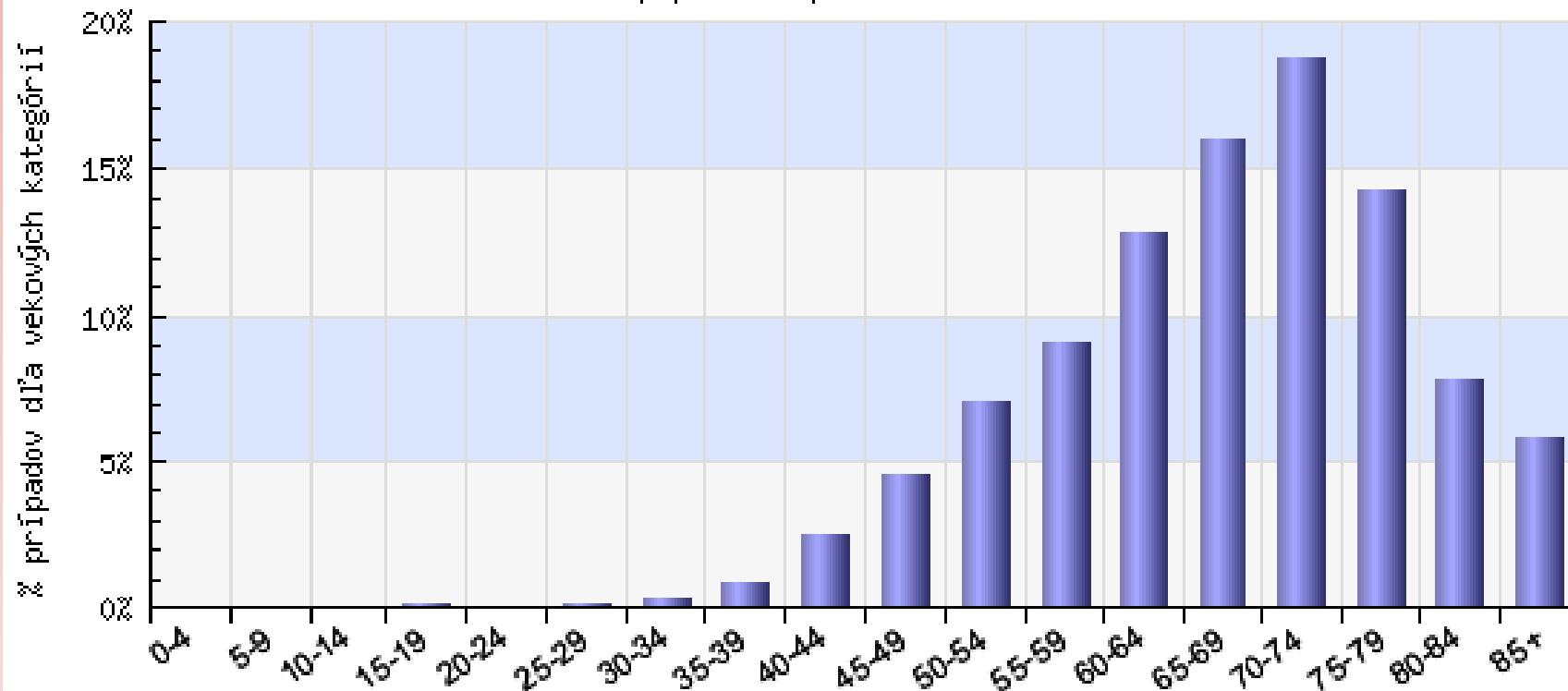
Graf zobrazuje aktuálnu vekovú štruktúru pacientov s danou diagnózou ZN a zomretých na danú diagnózu ZN.

Vekovo špecifická incidencia (popr. mortalita) je počet prípadov (popr. zomretých na diagnózu) na 100000 pacientov v danej vekovej kategórii.

# Veková štruktúra pacientov C.25 v SR

## C25 - Zhubný nádor podžalúdkovej žľazy - Incidencia

veková štruktúra populácie pacientov za obdobie 1994-2003



Analyzované dáta: N=5707

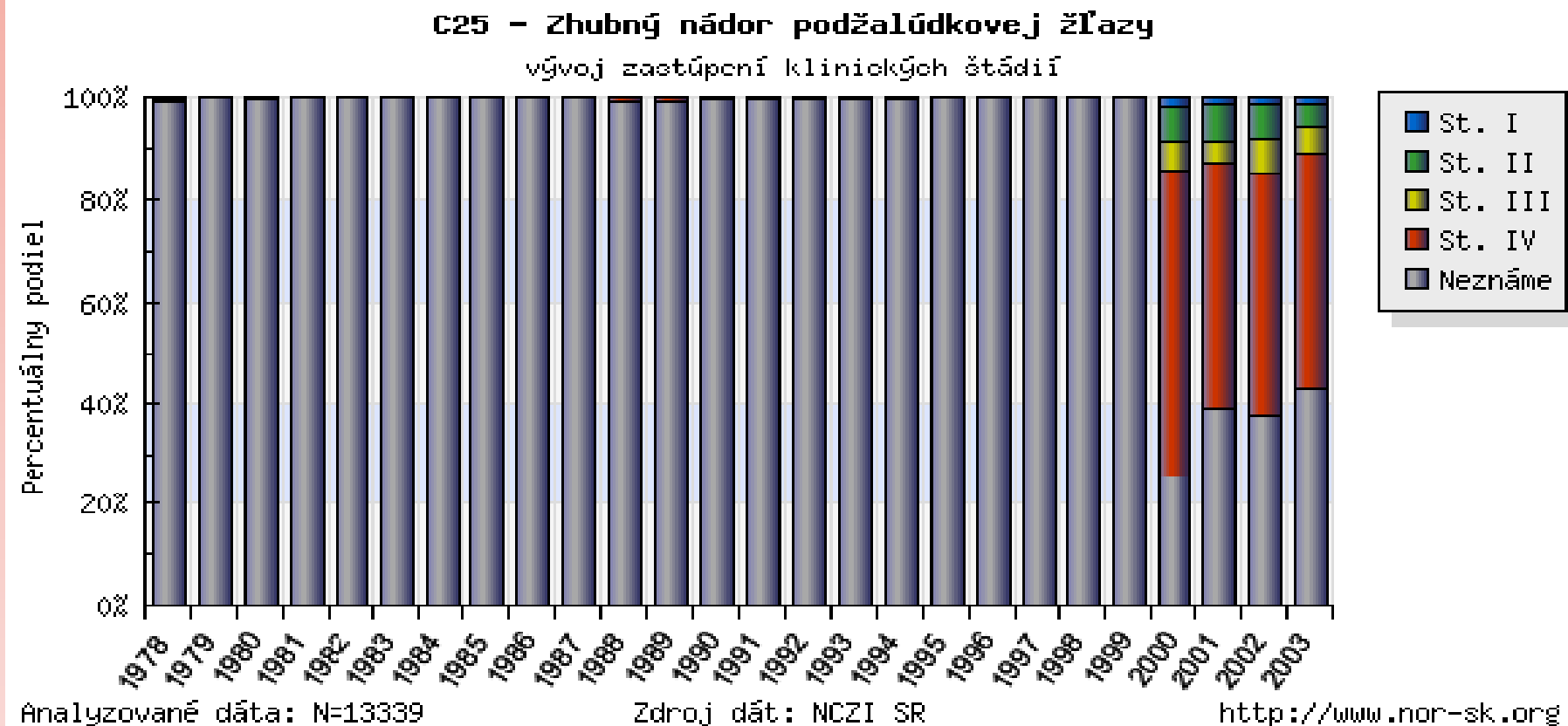
<http://www.nor-sk.org>

Zdroj dát: NCZI SR

Graf zobrazuje aktuálnu vekovú štruktúru pacientov s danou diagnózou ZN a zomretých na danú diagnózu ZN. Veková štruktúra ukazuje % zastúpenie vekových skupín medzi pacientmi (popr. zomretými na diagnózu).

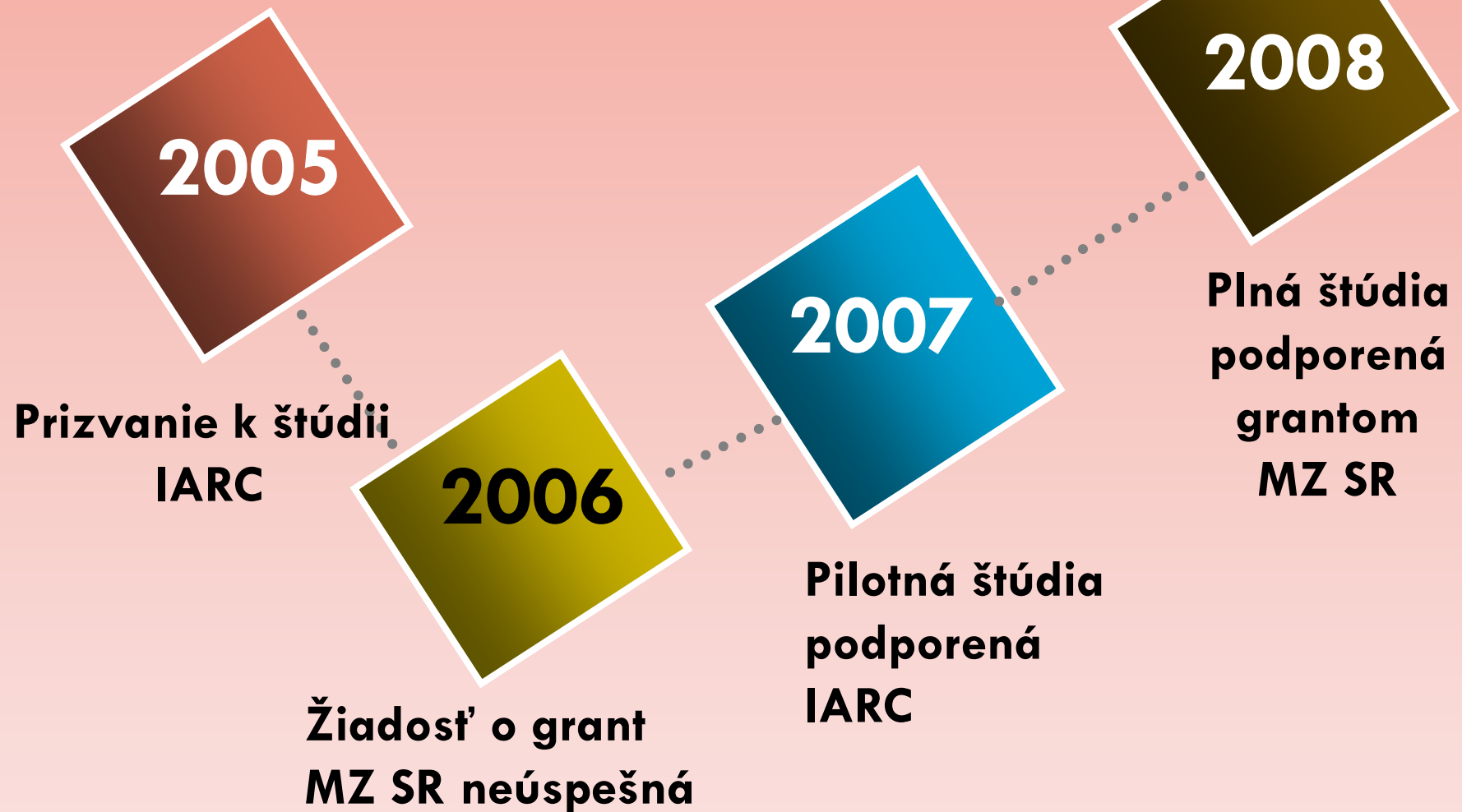


# Zastúpenie klinických štádií v čase diagnózy diagnózou C 25 v SR



Graf zobrazuje časový vývoj % zastúpenia klinických štádií. Klinické štádiá sú určované na základe TNM klasifikácie platnej v dobe stanovení diagnózy pacienta.

# Epidemiologická štúdia nádorov pankreasu na Slovensku



# Ciele štúdie

1. Zvýšiť poznanie o etiológii vzniku nádorov pankreasu uplatnením metód molekulárnej epidemiológie, skúmaním genetickej vnímavosti a vonkajších faktorov a identifikovať biomarkery včasnej detekcie.
2. Odhadnúť úlohu možných rizikových faktorov životného štýlu a prostredia v etiológii vzniku rakoviny pankreasu (fajčenie, konzumácia alkoholu a mäsa, pohybová aktivita, pracovná expozícia).
3. Zhodnotiť úlohu osobnej a rodinnej anamnézy (DM, chronická pankreatitída, cholelitiáza, hereditárna pankreatitída), reprodukčnej a menštruačnej anamnézy.
4. Odobrať a uchovať vzorky (krv, nádorové tkanivo, pankreatická šťava) na genetickú analýzu a analýzu helicobaktérievej infekcie v spolupráci s IARC.
5. Objasniť etiologickú súvislosť medzi chronickou pankreatitídou a rakovinou pankreasu.



International Agency for Research on Cancer  
Centre International de Recherche sur le Cancer



**Pilotná štúdia**  
**GEP 07/02 I.A.R.C/WHO**  
**Máj 2007- September 2008**

Multicentrická štúdia vedená Medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny (I.A.R.C, Lyon, Francúzsko - pracovisko SZO) zameraná na objasnenie etiológie rakoviny pankreasu s dôrazom na hľadiská molekulárnej epidemiológie

# Koordinovanie pilotnej štúdie: IARC/Lyon

**Zodpovedný riešiteľ:** MUDr. Eleonóra Fabiánová, PhD.

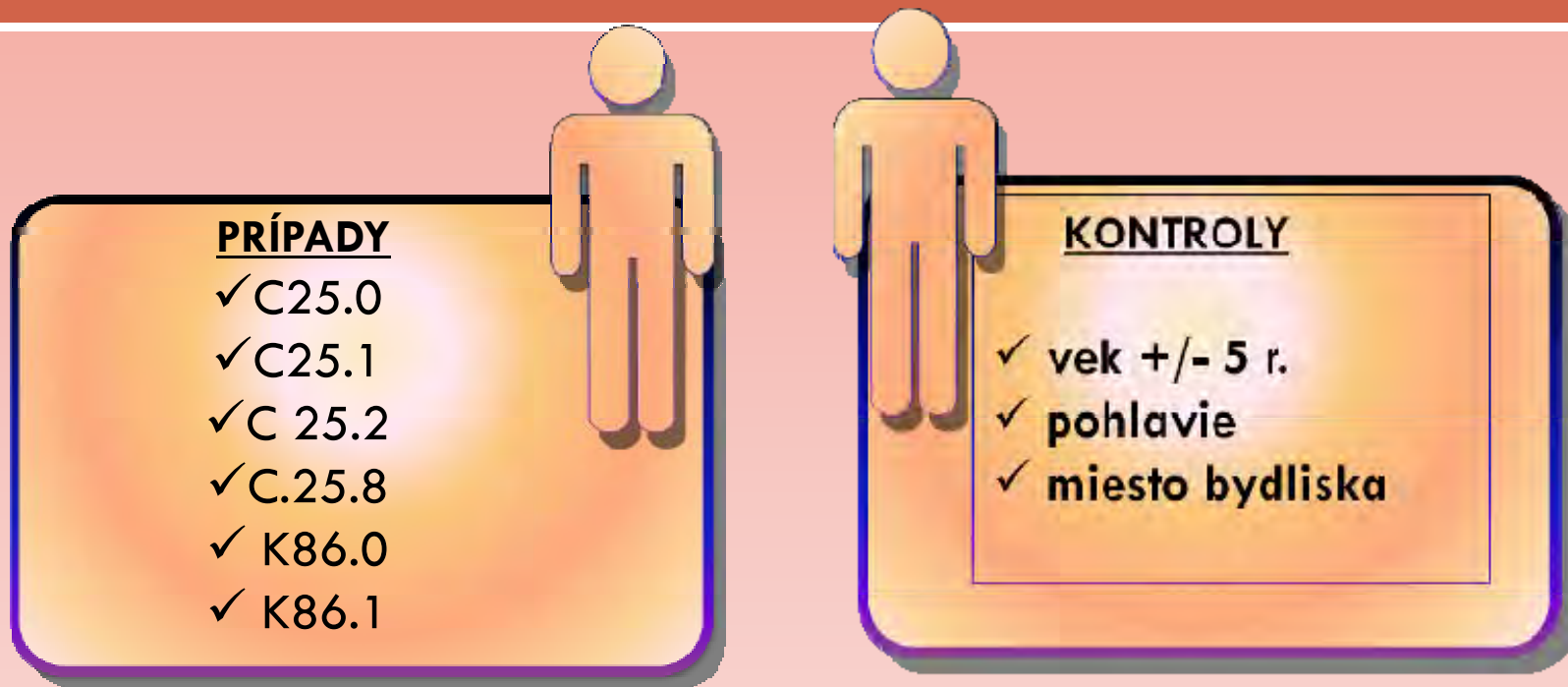
**Zástupca zodp. riešiteľa:** doc. MUDr. Henrieta Hudečková, PhD., MPH

## **Spoluriešiteľské pracoviská**

- ✓ RÚVZ Banská Bystrica, FNsP FDR B.B.
- ✓ JLF UK Martin
- ✓ RÚVZ Martin
- ✓ MFN Martin
- ✓ ÚVZ SR
- ✓ FNsP Bratislava
- ✓ NOU v Bratislave
- ✓ RÚVZ Trenčín
- ✓ FNsP Trenčín
- ✓ RÚVZ Žilina
- ✓ NsP Žilina



# Štúdia typu prípad kontrola



- **Dotazníky**
- **Vzorky krvi prípady / kontroly**
- **Vzorky tkaniva nádorov a pankreatickej šľavy- len od prípadov**



# Riešenie projektu



# Etické komisie

Centrum	EK spoluzesitel'skych rodinoci	EK spoluzesitel'skych nemocnic	EK RUC
Banská Bystrica	EK RUVZ BB +	+	+
Bratislava	Súhlas poradného zboru hlavného hygienika pre etické otázky ÚVZ SR +	+	+
Martin	<del>EK RUVZ = EK JEF UK</del> +	+	+
Žilina	EK RUVZ +	+	+
Trenčín	EK RUVZ +	+	+

# Personálna infraštruktúra

- **Zodpovedný riešiteľ:** *MUDr. Eleonóra Fabiánová, PhD.*
- **Zástupca zodpovedného riešiteľa:** *doc. MUDr. Henrieta Hudečková, PhD., MPH.*
  
- **Manažér pre centrum Banská Bystrica:** **MUDr. Zora Adamčáková**
- **Manažér pre centrum Martin:** MUDr. Lukáš Murajda
- **Finančný manažér:** Ing. Ján Villim
  
- **Lokálni koordinátori:** MUDr. Tibor Baška, PhD. , **MUDr. Kvetoslava Koppová, PhD.**,  
MUDr. Ľudmila Ondrejková, MPH., MUDr. Mária Štefkovičová, PhD.
- **Onkoepidemiológovia :** **MUDr. Jarmila Beláková, Mgr. Darina Szabóová**, MUDr. Ľubica Bielená,  
MUDr. Věra Dobiášová, MPH, MUDr., Miloš Janoušek, CSc., MUDr. Martin Kapasný, MPH,  
MUDr. Slávka Litvová, MUDr. Anton Mikolajčík, PhD., MUDr. Katarína Slotová, MUDr.  
Mária Štefkovičová, PhD., MUDr. Ľubomír Strelka, MUDr. Štefánia Biela
  
- **Epidemiológovia-kódovatelia :** MUDr. Tibor Baška, PhD., MUDr. Kvetoslava Koppová, PhD.,  
MUDr. Ľudmila Ondrejková, MPH.
  
- **Biológovia :** RNDr. Mária Zámečníková, **Mgr. Janka Hudáková, Ing. Jana Molnárová**, Mgr. Ľubica  
Mikolajčíková, MUDr. Elena Nováková, PhD.
- **Manažér údajov:** **RNDr. Františka Hrubá, PhD.**
  
- **Vkladatelia údajov :** **Mgr. Silvia Vojteková**

# Riadený rozhovor

Informačný list - poučenie pre pacienta

Informovaný súhlas

Splnomocnenie pre kontaktovanie praktického lekára

Dotazník - 33 strán, 109 otázok

Časť A: Informácie o subjekte

Časť B: Zdravotná anamnéza

Časť C: Rodinná anamnéza

Časť D: Fajčiarska anamnéza

Časť E: Konzumácia alkoholu, kávy, čaju

Časť F: Fyzická aktivita

Časť G: Reprodukčná anamnéza (ženy)

Časť H: Menštruačná anamnéza (ženy)

Časť I: Užívanie orálnej antikoncepcie a hormonálnej substitučnej liečby

Časť J: Spôsob prípravy jedál, anamnéza stravovacích zvyklostí

# Vzorky biologického materiálu

**Vzorky krvi:** všetky prípady/kontroly

↓  
plazma, Leu, Ery, viable Ly,  
↓  
hlbokomraziaci box (-80 st.C)

TN centrum: → vzorky sa spracúvajú a uchovávajú v BA

## **Vzorky tkaniva:**

- cytologické sklíčka → +
- parafínové štočky → +
- histologické sklíčka → +
- vzorky čerstvého tkaniva → -
- pankreatická šťava → -



# Pilotná štúdia

## Prípady :

Počet identifikovaných: **85**

Počet získaných: **75**

Počet prípadov s kompletným dotazníkom: **74**

Počet prípadov so vzorkami krvi: **74**

Počet prípadov so vzorkami nádorového tkaniva: **1**

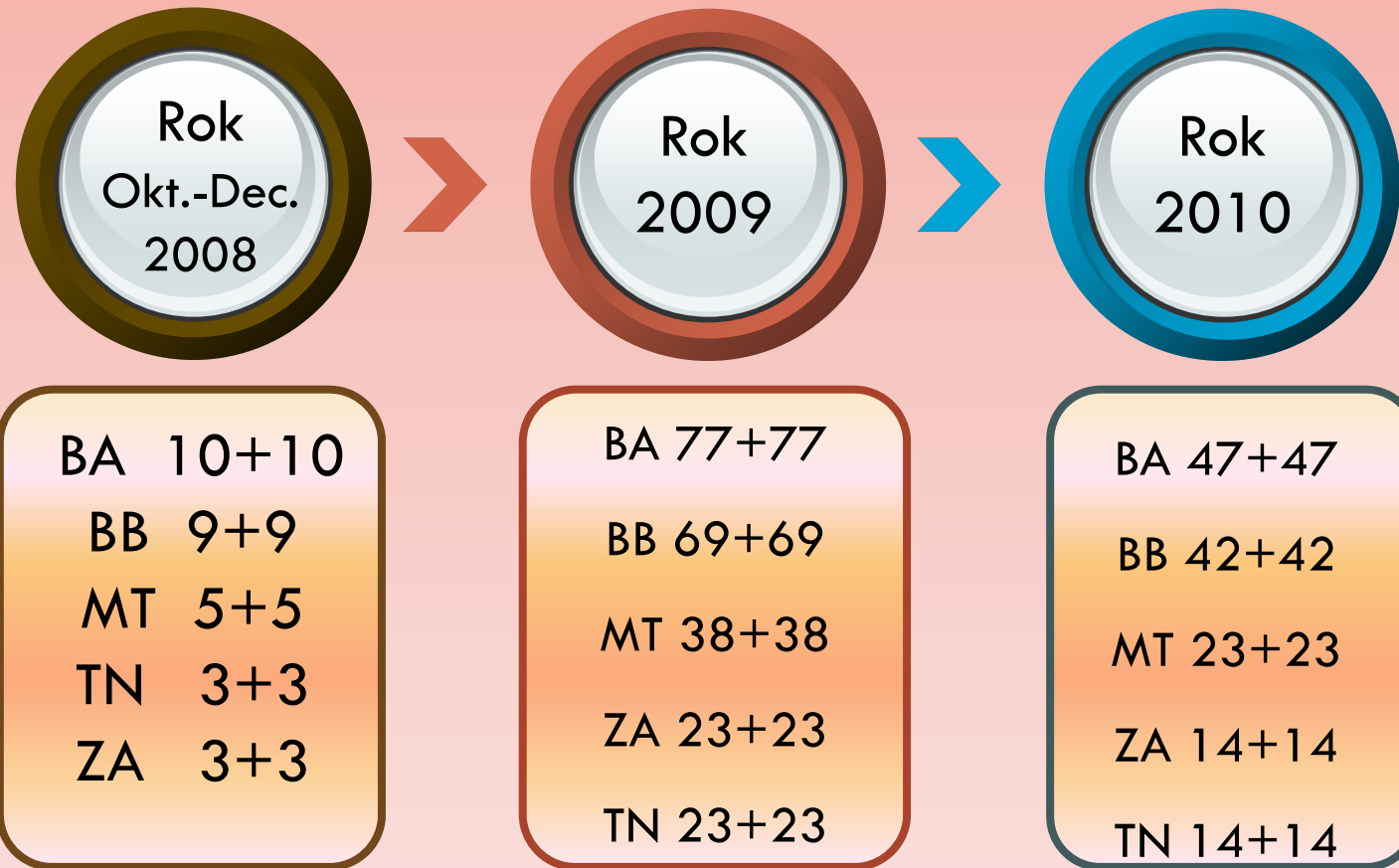
## Kontroly :

Počet kontrol: **74** (dotazník + vzorky krvi )



# Plánovaný počet případů v letech 2008 – 2010

## 400 případů + 400 kontrol



# Plná štúdia podporená grantom MZ SR - začiatok získavania prípadov a kontrol v októbri 2008

## Prípady :

Počet identifikovaných prípadov: 50

Počet získaných: 49 (20 Ca + 28 Chr.pan.)

Kompletný dotazník: 49

Vzorky krvi: 49

Žiadne vzorky tkaniva

## Kontroly :

10 (dotazník + vzorky krvi)



Ďakujem za pozornosť!

# Bibliografické odkazy

- Čihák, R. : Anatomie 2, 1988
- Hulín et al. : Patofyziológia, 1998
- Ďuriš, I., Hulín, I., Bernadič, M.: Princípy internej medicíny 2 časť, 2001
- <http://www.iarc.fr>
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/pancreatic>
- [http://panc4.org/about\\_publication.html](http://panc4.org/about_publication.html)
- <http://info.cancerresearchuk.org>