

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL GASTROENTEROLOGIE**

***REGISTRUL „FUNDENI” PENTRU CANCER
PANCREATIC: SUPRAVEGHERE, DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. CRISTIAN GHEORGHE**

**Student-doctorand:
ELENA CRISTINA RADU**

Cuprins

Introducere.....	pagina i
I. Partea generală.....	pagina 1
1. Epidemiologia cancerului pancreatic.....	pagina 1
1.1. Date globale.....	pagina 1
1.2. Date naționale.....	pagina 1
2. Factori de risc.....	pagina 2
2.1. Factori de risc ereditari.....	pagina 2
2.2. Factori de risc non-ereditari.....	pagina 3
2.2.1. Pancreatita cronică non-ereditară.....	pagina 3
2.2.2. Diabetul zaharat.....	pagina 4
2.2.3. Chisturile pancreatice	pagina 5
2.2.4. Fumatul.....	pagina 8
2.2.5. Obezitatea și sedentarismul	pagina 8
2.2.6. Consumul de alcool.....	pagina 8
2.2.7. Infecțiile VHB și VHC	pagina 8
2.2.8. Helicobacter pylori	pagina 8
2.2.9. Dieta.....	pagina 8
3. Manifestări clinice.....	pagina 10
4. Abordarea diagnostică.....	pagina 12
5. Metode și sisteme de stadializare.....	pagina 16
6. Algoritm diagnostic și necesitatea biopsiei preoperatorii.....	pagina 25
7. Tratamentul cancerului pancreatic exocrin potențial rezecabil.....	pagina 27
7.1. Rolul drenajului biliar preoperator.....	pagina 27
7.2. Pancreatectomia.....	pagina 28
7.3. Chimioterapia adjuvantă.....	pagina 29
7.3.1. Alegerea chimioterapiei.....	pagina 29
7.3.2. Managementul postterapeutic.....	pagina 30
8. Tratamentul cancerului pancreatic local avansat, non-metastatic.....	pagina 32
8.1. Boala avansată local, non-rezecabilă.....	pagina 32
8.2. Boala borderline rezecabilă.....	pagina 33
9. Chimioterapia în cancerul pancreatic exocrin avansat.....	pagina 35
9.1. Terapia de primă linie.....	pagina 35
9.2. Terapia de linia a doua.....	pagina 37
10. Terapia paliativă.....	pagina 38
11. Tumorile pancreatice neuroendocrine.....	pagina 42
11.1. Clasificare și nomenclatură.....	pagina 42
11.2. Epidemiologie.....	pagina 43
11.3. Prezentare clinică.....	pagina 44
11.4. Tehnici de diagnostic și stadializare.....	pagina 45
11.5. Tratament.....	pagina 52
11.5.1. Rezecția chirurgicală a TNE pancreatice sporadice.....	pagina 52
11.5.2. Tratamentul TNE metastatice, bine diferențiate.....	pagina 53
II. Contribuții personale.....	pagina 55
12. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 55
13. Metodologia generală a cercetării.....	pagina 57
13.1. Criterii de includere în studiu.....	pagina 57

13.2. Protocolul de studiu.....	pagina 57
13.3. Prelucrarea statistică a datelor.....	pagina 63
14. Epidemiologia, diagnosticul și tratamentul cancerului de pancreas.....pagina 64
14.1. Introducere.....	pagina 64
14.2. Material și metodă.....	pagina 64
14.3. Rezultate.....	pagina 65
14.3.1. Epidemiologie descriptivă.....	pagina 65
14.3.2. Corelații ale parametrilor epidemiologici, clinicobiologici, imagistici și terapeutici.....	pagina 103
14.4. Discuții.....	pagina 121
15. Analiza unor mutații cu risc crescut de cancer de pancreas sporadic.....pagina 135
15.1. Introducere.....	pagina 135
15.2. Material și metodă.....	pagina 136
15.3. Rezultate.....	pagina 139
15.4. Discuții.....	pagina 142
16. Concluzii și contribuții personale.....	pagina 146
Bibliografie.....	pagina 151
Anexa 1.....	pagina 160
Anexa 2.....	pagina 172
Anexa 3.....	pagina 181
Anexa 4.....	pagina 193
Anexa 5.....	pagina 203
Anexa 6.....	pagina 205
Anexa 7.....	pagina 207

PARTEA GENERALĂ

În Capitolul 1 sunt descrise date epidemiologice referitoare la incidența cancerului de pancreas. La nivel mondial, cancerul pancreatic reprezintă a opta cauză de mortalitate prin cancer la bărbați (138 100 decese anual) și a noua la femei (127 900 decese anual) [1]. În general afectează mai ales indivizii care trăiesc în zonele vestice industrializate ale lumii. Cele mai multe țări au rata incidenței de 8-12 cazuri la 100 000 de persoane pe an. Cancerul pancreatic este a patra cauză de deces prin cancer în America, atât la bărbați, cât și la femei [2]. Afecțiunea este rară înaintea vârstei de 45 de ani, dar incidența crește abrupt ulterior, fiind variabilă în funcție de sex și rasă. Boala este mai frecventă la bărbați (raport bărbați – femei 1.3:1) [3].

În România incidența estimată pentru cancerul pancreatic în anul 2012 a fost de 7.9/100 000 persoane, reprezentând 3.9% din toate cancerurile, acest procent plasând România pe locul 10 în Europa. Mortalitatea estimată prin cancer pancreatic pentru anul 2012 a fost de 7.0/100 000 locuitori, reprezentând 5.9% din toate decesele prin cancer [4].

Capitolul 2 prezintă factorii de risc pentru cancerul de pancreas, investigați până în prezent în literatură. În ceea ce privește factorii de risc ereditari, există un fenomen de agregare familială a bolii, aproximativ 5-10% dintre persoanele cu cancer de pancreas raportează un istoric familial al afecțiunii [5]. Se pot stabili două categorii mari de factori de risc ereditari: sindroame bine definite în care pacienții au un risc crescut de cancer pancreatic (și frecvent de alte canceruri) și cancerul pancreatic familial, pentru care o bază moleculară specifică nu a fost încă identificată. Deși testarea genetică de rutină a pacienților nou-diagnosticați cu cancer de pancreas aparent sporadic poate aduce unele beneficii clinice (de ex. identificarea membrilor familiali ai unui caz index care ar putea beneficia de screening pentru mutația predispozantă, identificarea unor mutații care ar putea fi țintite terapeutic), aceasta nu a intrat încă în practica standard.

Potențialii factorii de risc non-ereditari includ pancreatita cronică, diabetul zaharat, chisturile pancreatice, fumatul, obezitatea și sedentarismul, consumul de alcool, infecțiile virale VHB și VHC, cea cu *Helicobacter pylori*, factori dietetici. Inflamația cronică a pancreasului este un factor de risc pentru cancerul pancreatic. Într-un raport al Grupului Internațional pentru Studiul Pancreasului, 2015 pacienți cu pancreatită cronică au fost urmăriți pentru o medie de 7.4 ani, perioadă în care au fost diagnosticate 56 de cazuri noi de cancer pancreatic [6]. Riscul cumulativ a fost calculat la 1.8% la 10 ani și 4% la 20 de ani, independent de tipul de pancreatită. Relația dintre diabetul zaharat de tip II și cancerul

de pancreas este una complexă, în sensul că diabetul poate fi privit atât ca o manifestare precoce, cât și ca un factor etiologic al cancerului. Studii pe populații mari sugerează că 1% dintre pacienții diagnosticați cu diabet zaharat la vârsta de peste 50 de ani vor dezvolta cancer de pancreas în următorii 3 ani de la apariția diabetului. Pacienții cu diabet zaharat nou-instalat (în ultimele 36 de luni) ar avea un risc de dezvoltare a cancerului de pancreas de 8 ori mai mare față de cei non-diabetici [7].

Există patru subtipuri de chisturi pancreatice care prezintă un potențial malign variabil: tumorile chistice seroase, neoplazmele mucinoase chistice, neoplazmele papilare mucinoase intraductale (IPMN) și neoplazmele solide pseudopapilare. Ocazional, tumorile neuroendocrine pancreatice (TNE) au aspect chistic. Per total, riscul malign al chisturilor pancreatice diagnosticate incidental este mic (0.24%/an) [8]. Strategia de management pentru chisturile pancreatice are ca scop prevenția dezvoltării cancerului invaziv și/sau rezecția precoce a leziunilor maligne atunci când sunt prezente. Factori asociați cu risc crescut de malignitate sunt: mărimea chistului peste 3cm (OR 3.0), chist cu componenta solidă în interior (OR 7.7), dilatația ductului pancreatic principal (OR 2.4) [8].

Fumatul crește riscul de cancer pancreatic, el singur fiind considerat responsabil pentru aproximativ 25% din cazuri. În multiple studii de cohortă și caz-control, riscul relativ de a dezvolta cancer pancreatic a fost de cel puțin 1.5 printre fumători [9]. Mai multe studii sugerează o relație între indicele de masă corporală (IMC), lipsa activității fizice și riscul de cancer pancreatic. Aceste legături pot fi ilustrate prin rezultatul unui studiu de cohortă reprezentativ ce a arătat că un IMC peste 30 kg/m² a fost asociat cu un risc semnificativ crescut de cancer de pancreas, comparativ cu un IMC sub 23 kg/m² (RR 1.72, 95% CI 1.19-2.48) [10].

Pentru consumul de alcool, infecțiile VHB, VHC, *Helicobacter pylori* și factorii dietetici, relația cu riscul de cancer pancreatic nu este atât de bine definită, datele din literatură fiind de multe ori contradictorii. De exemplu, o alimentație de tip 'vestic' (cu aport crescut de grăsimi saturate și/sau carne, în special carne afumată sau procesată) a fost legată de dezvoltarea cancerului pancreatic în multe studii, dar nu în toate.

Capitolul 3 descrie manifestările clinice la prezentarea pacienților cu cancer pancreatic. Cele mai frecvente simptome în momentul diagnosticării cancerului pancreatic exocrin sunt durerea, icterul și scăderea ponderală. Din păcate însă, din cauza prezentării tardive, numai 15-20% dintre pacienți sunt candidați pentru pancreatectomie (terapia chirurgicală fiind singura potențial curativă). Într-un studiu multi-instituțional ce a cuprins o serie de 185 pacienți cu cancer de pancreas, diagnosticați într-un interval de 3 ani (62% neoplazme

cefalice, 10% corporeale, 6% caudale și restul nedeterminate), cele mai frecvente simptome la diagnostic au fost: astenia (86%), scăderea ponderală (85%), anorexia (83%), durerea abdominală (79%), urina hipercromă (59%), icterul (56%), greața (51%), durerea de spate (49%), diareea (44%), vărsăturile (33%), steatoreea (25%), tromboflebita (3%). Cele mai frecvente semne au fost: icterul (55%), hepatomegalia (39%), masă palpabilă la nivelul hipocondrului drept (15%), cașexia (13%), semnul Curvoisier (9%), ascita (5%) [11].

Capitolul 4 se referă la metodele utilizate pentru diagnosticul cancerului pancreatic. Pentru pacienții icterici, metoda imagistică inițială tipică este o ecografie abdominală. Aceasta are o sensibilitate crescută pentru detecția dilatației căilor biliare și pentru stabilirea nivelului obstrucției. De asemenea are o sensibilitate înaltă (>95%) pentru identificarea unei formațiuni la nivelul pancreasului, deși sensibilitatea este mai mică pentru tumorile mai mici de 3cm. În cazul pacienților care se prezintă cu durere epigastrică și scădere ponderală, investigația inițială preferată este CT-ul abdominal. Dacă o formațiune pancreatică este decelată la ecografia abdominală, un CT este efectuat de obicei pentru a confirma prezența ei și a aprecia extensia afecțiunii. Diagnosticul diferențial al unei imagini pancreatice solide descoperite radiologic include tumora pancreatică exocrină primară, tumora neuroendocrină, limfomul (rar), o metastază (rar), pancreatita cronică focală și pancreatita autoimună. Sensibilitatea examenului CT pentru cancerul pancreatic depinde de tehnica folosită și este maximă (89-97%) în cazul CT-lui spiral, multidetector, trifazic. Sensibilitatea este mai mare pentru tumorile peste 2cm – 100% și 77% pentru tumorile mai mici de 2cm [12]. O metodă complementară examinării CT este colangioIRM care este superior CT pentru definirea anatomiei arborelui biliar și ductului pancreatic, are abilitatea de a evalua căile biliare proximal și distal de o stenoză și poate identifica, de asemenea, leziuni solide intrahepatice. Față de ERCP, sunt evitate morbiditatea asociată cu procedura endoscopică și administrarea contrastului în sistemul ductal. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică nu se mai utilizează ca metodă diagnostică, ci doar terapeutică. Pentru a stabili un diagnostic de cancer de pancreas este necesară confirmarea histologică. Biopsia prin EUS-FNA este cea mai bună modalitate de a obține un diagnostic histologic, chiar dacă tumora este slab vizualizată prin alte tehnici imagistice. Probabilitatea de diseminare intraperitoneală a tumorii este redusă, față de biopsia percutanată. Puncția aspirativă cu ac fin, ghidată EUS are o sensibilitate de aproximativ 90% și specificitate de 96% pentru diagnosticul cancerului de pancreas [13].

Capitolul 5 prezintă sistemul de stadializare al cancerului pancreatic, cu implicațiile sale terapeutice. Sistemul de stadializare preferat pentru toate tumorile pancreatice (exocrine și neuroendocrine) este sistemul TNM, al American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ International Cancer Control (UICC), versiunea a opta, din 2017 [14]. Scopul evaluării de stadializare este să definească extensia bolii și să identifice pacienții eligibili pentru rezecție cu intenție curativă. Rezecția completă este singura modalitate de tratament potențial curativ pentru cancerul de pancreas. O apreciere inițială a rezecabilității poate fi făcută de obicei pe baza examenului CT cu substanță de contrast, trifazic. În general, tumorile pancreatice sunt clasificate pe o scală continuă de la rezecabil la nerezecabil, în funcție de implicarea structurilor adiacente și prezența metastazelor la distanță. Nerezecabilitatea locală se datorează, de obicei dar nu întotdeauna, invaziei vasculare, în special a arterei mezenterice superioare. Cancerul de pancreas este în mod categoric nerezecabil dacă există metastaze la distanță în ficat, peritoneu, oment sau orice organ extraabdominal. O varietate de investigații imagistice pot fi folosite pentru stadializare și evaluarea rezecabilității în anumite circumstanțe: CT, EUS, IRM, tomografia cu emisie de pozitroni (PET); uneori este necesară laparoscopia exploratorie, de stadializare. Rolul EUS în diagnosticul și stadializarea preoperatorie a cancerului de pancreas este în evoluție, EUS putând aduce un beneficiu în mod particular pacienților la care evaluarea CT nu identifică o masă tumorală bine definită.

Capitolul 6 propune un algoritm de diagnostic pentru cancerul pancreatic și evaluează necesitatea biopsiei preoperatorii. Biopsia în scop diagnostic a unei tumori de pancreas suspectate poate fi necesară dacă există dovada extensiei sistemice a afecțiunii, dacă formațiunea este nerezecabilă local în urma investigațiilor de stadializare, dacă pacientul nu este un candidat pentru o intervenție chirurgicală majoră, dacă este luat în considerare tratamentul neoadjuvant (ex. pentru leziunile la limita rezecabilității) sau dacă este nevoie să se excludă diagnostice alternative (ex. alt cancer metastatic la nivelul pancreasului). Însă, o biopsie diagnostică preoperatorie poate să nu fie necesară la un pacient cu stare generală bună, având o leziune pancreatică potențial rezecabilă, care este înalt suspectă a fi malignă. În timp ce o biopsie pozitivă poate confirma diagnosticul suspectat, o probă benignă nu va exclude prezența malignității. Într-o evaluare sistematică a 53 de studii pe această temă, valoarea predictivă negativă a biopsiilor percutanate sau ghidate EUS a fost de numai 60-70% [15]. Astfel, dacă un pacient este un candidat potrivit pentru chirurgie, dacă prezentarea clinică și imagistică sunt tipice pentru un adenocarcinom rezecabil, după

ce evaluarea pentru stadializare a fost încheiată, o abordare rezonabilă este să se continue cu intervenția chirurgicală, în absența unui diagnostic tisular.

Tema capitolului 7 este reprezentată de tratamentul cancerului pancreatic exocrin potențial rezecabil. Rezecția chirurgicală este o condiție necesară pentru vindecarea cancerului pancreatic. Din păcate, din cauza prezentării tardive a bolnavilor, numai 15-20% sunt candidați pentru pancreatectomie. Operația clasică pentru cancerul cefalopancreatic sau de proces uncinat este duodenopancreatectomia cefalică (DPC). Duodenopancreatectomia cu rezecție și reconstrucție de venă portă sau VMS ar trebui considerată abordarea standard pentru adenocarcinomul de pancreas care afectează focal vena portă sau VMS, atâta timp cât există flux venos adecvat proximal și distal, tumora nu implică AMS sau artera hepatică și o rezecție R0/R1 poate fi realizată [16]. Conform ghidurilor NCCN și ESMO, chimioterapia adjuvantă este recomandată tuturor pacienților având cancer de pancreas rezecat, inclusiv celor clasificați pT1pN0 [17]. Prognosticul postoperator rămâne rezervat, chiar în cazul rezecțiilor cu margini negative. Serii mari de pacienți arată rate de supraviețuire la 5 ani de numai 10-25%, cu o supraviețuire medie de 10-20 luni [18].

Capitolul 8 rezumă tratamentul cancerului pancreatic local avansat, non-metastatic, nerezecabil și borderline rezecabil, care este în curs de evoluție. Aproximativ 40% dintre pacienții cu cancer pancreatic se prezintă cu boala avansată local, nerezecabilă, fără metastaze. Managementul optim al acestor pacienți este controversat, neexistând o abordare internațional acceptată, standard. Opțiunile terapeutice includ radioterapie unică, chimioradioterapie și chimioterapie unică. Pentru majoritatea pacienților cu boală local avansată, categoric nerezecabilă, se preferă înrolarea în studii clinice care testează noi strategii terapeutice. Dacă acestea nu sunt disponibile sau pacienții nu sunt eligibili, se poate propune o perioadă inițială de chimioterapie, mai degrabă decât radioterapie precoce sau chimioradioterapie. Această abordare are avantajul că îi scutește pe pacienții cu boală rapid progresivă la ficat sau peritoneu de a fi supuși radioterapiei. Un regim standard este reprezentat de gemcitabină în monoterapie sau o combinație pe bază de gemcitabină (ex. gemcitabină plus nab-paclitaxel). Totuși, dacă pacientul are status de performanță bun, o bilirubină totală $<1.5 \times$ limita superioară a normalului, un profil favorabil al comorbidităților și un sistem de suport adecvat, poate fi aleasă combinația mai agresivă – FOLFIRINOX [19].

Capitolul 9 are ca temă chimioterapia în cancerul pancreatic exocrin avansat. Datele disponibile din studii randomizate sugerează că chimioterapia sistemică oferă un beneficiu

semnificativ în privința supraviețuirii, față de terapia suportivă singură, atât pentru prima, cât și pentru a doua linie de tratament. Pentru majoritatea pacienților cu cancer de pancreas metastatic, care au un status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) bun – 0 sau 1, un profil favorabil al comorbidităților și o bilirubină totală $< 1.5 \times$ limita superioară a normalului și care pot tolera o abordare intensivă, se propune terapia cu FOLFIRINOX, mai degrabă decât monoterapia cu gemcitabină sau terapia duală pe bază de gemcitabină. Rata de răspuns obiectiv pentru FOLFIRINOX față de gemcitabina în monoterapie a fost semnificativ mai crescută (32 versus 9%), la fel și supraviețuirea mediană fără progresie (6.4 față de 3.3 luni) și supraviețuirea globală (11.1 față de 6.8 luni) [20].

Capitolul 10 expune terapia paliativă, referindu-se la terapia durerii, managementul icterului, obstrucției digestive, scăderii ponderale și anorexiei, depresiei și anxietății, ascitei, tromboembolismului venos. Când este începută devreme în evoluția bolii, îngrijirea paliativă ameliorează rezultatele clinice și supraviețuirea. Durerea este adesea simptomul major pentru care se prezintă pacienții. Pilonul principal al managementului durerii este medicația opioidă și paliatia se poate obține adesea cu succes folosind doar analgezice opioide. Paliatia icterului este importantă pentru menținerea funcției hepatice, prevenția colangitei și pentru a permite administrarea chimioterapiei. Stenturile plasate prin ERCP pot duce la paliatia eficientă, minim invazivă a icterului. Majoritatea pacienților pot fi tratați cu succes folosind stenturile, puțini necesitând bypass bilioenteral ca procedură paliativă programată.

Capitolul 11 abordează tumorile neuroendocrine pancreatice, din punct de vedere al nomenclaturii și clasificării, epidemiologiei, prezentării clinice, tehnicilor de diagnostic și stadializare, tratamentului. Tumorile pancreatice neuroendocrine (TNE pancreatice) sunt neoplasme rare care au originea în țesuturile endocrine ale pancreasului. Ele pot secreta o varietate de hormoni peptidici, inclusiv insulină, gastrină, glucagon și peptid intestinal vasoactiv (VIP), ducând la o multitudine de sindroame clinice. În seriile clinice moderne, totuși, 50-75% dintre TNE pancreatice sunt nefuncționale. TNE au o rată de supraviețuire globală la 5 ani de aproximativ 42% (55% când tumorile sunt localizate și rezecate și doar 15% când tumorile nu sunt rezecabile), față de ADK la care supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 5% [21].

CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 12 descrie ipoteza de lucru și obiectivele generale ale cercetării. Studiul de față își propune să realizeze un Registru electronic al pacienților diagnosticați cu cancer de pancreas, într-un centru terțiar de gastroenterologie, cum este Institutul Clinic Fundeni, unde managementul acestor cazuri se realizează de către o echipă multidisciplinară, incluzând gastroenterologi, oncologi, chirurghi și radiologi. Registrul cuprinde o varietate de informații despre pacienți: factori de risc, prezentare clinică, metode de diagnostic și stadializare, tratament chirurgical, oncologic sistemic și paliativ, și își propune o caracterizare detaliată și o înțelegere aprofundată a acestei populații complexe de pacienți, cu aplicații potențiale în diagnosticarea precoce și îmbunătățirea tratamentului oferit. Un astfel de registru nu a fost realizat până acum în România.

Obiective generale:

- colectarea de date exacte și complete de la pacienții cu cancer de pancreas,
- analiza caracteristicilor epidemiologice ale pacienților cu cancer de pancreas, cu identificarea unor factori de risc – aspect ce poate conduce la măsuri de prevenție și la implementarea unor programe de screening,
- testarea genetică pentru investigarea efectului anumitor mutații asupra riscului de adenocarcinom pancreatic sporadic,
- analiza caracteristicilor clinicobiologice, imagistice, histologice ale pacienților cu cancer de pancreas,
- studierea diferențelor de evoluție între diversele tipuri histologice de cancer de pancreas,
- analiza duratei de supraviețuire a pacienților cu cancer de pancreas, în funcție de diverși parametri, ținând de tabloul clinic la diagnostic, stadiul afecțiunii și tratamentul efectuat.

Capitolul 13 prezintă metodologia generală a cercetării. S-a efectuat un studiu observațional, prospectiv a 625 de pacienți internați cu diagnosticul de cancer de pancreas, în Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie și în compartimentul de Oncologie Medicală. Perioada de includere a fost 1 octombrie 2014 – 1 aprilie 2018. Pacienții au fost evaluați clinicobiologic și imagistic la înrolare, ulterior evoluția lor fiind urmărită la intervale de șase luni. Criteriile de includere în studiu au fost: vârsta peste 18 ani, pacienți cu domiciliul în România, cu diagnostic de cancer de pancreas, atât confirmat histologic, cât și bazat pe investigațiile imagistice (cazuri noi și vechi), cu internare în clinică în

perioada de desfășurare a studiului, pentru investigații sau manevre terapeutice legate de diagnosticul de cancer de pancreas și semnarea consimțământului informat

Protocolul de studiu. Colectarea și înregistrarea datelor s-au realizat prospectiv, în perioada 1 octombrie 2014 – 1 aprilie 2018, de la pacienți cu diagnostic imagistic sau/și histologic de cancer de pancreas, domiciliați în România și internați în clinicile sus-menționate. Datele epidemiologice au fost colectate direct de la pacienți iar cele biologice, imagistice și terapeutice au fost preluate din sistemul informatic centralizat al Institutului Clinic Fundeni și actualizate la fiecare 6 luni, în scopul urmării evoluției pacienților. Toate datele au fost introduse într-un Registru electronic, accesibil on-line. Analiza statistică și reprezentările grafice au fost realizate cu ajutorul programului R version 3.5.0.

După semnarea consimțământului informat, pentru 67 de pacienți cu adenocarcinom pancreatic, din registru, s-au prelevat probe de sânge (câte două eprubete EDTA), pentru a fi stocate într-o biobancă, în vederea participării la studii genetice pentru evaluarea mutațiilor asociate cu susceptibilitatea pentru cancerul pancreatic sporadic. Treizeci și patru de astfel de probe au fost ulterior selectate și trimise către consorțiul internațional PANcreatic Disease ReseArch (PANDoRA), pentru a participa la studiul care a investigat efectul mutațiilor missens BRCA2 rs11571833 și CHEK2 rs17879961 asupra riscului de adenocarcinom pancreatic sporadic. Consorțiul a furnizat puterea necesară pentru studiul acestor variante rare, examinându-se astfel cel mai mare număr de probe sanguine pentru ambele mutații de până în prezent. În total, 3 660 de cazuri de adenocarcinom pancreatic și 5 397 de cazuri control ne-pereche, cu descendență europeană au fost selectate pentru genotipare de către consorțiul PANDoRA. Studiul a fost aprobat de către Comisia de Etică aferentă fiecărei unități medicale implicate.

Capitolul 14 detaliază rezultatele statistice obținute în urma analizării pacienților incluși în Registru (epidemiologie descriptivă și corelații între parametrii epidemiologici, clinici, histologici, terapeutici și supraviețuire). Este cuprinsă aici și secțiunea de discuții, ce compară datele obținute cu altele din literatură de specialitate.

Pacienții analizați în studiul nostru au avut vârsta medie la diagnostic a fost de 63.66 ani, cu un minim de 29 de ani, un maxim de 92 de ani și o mediană de 65 de ani. După cum este cunoscut din literatură, afecțiunea este rară înaintea vârstei de 45 de ani dar incidența crește abrupt ulterior [22]. Și în studiul de față procentul pacienților diagnosticați sub 45 de ani a fost scăzut (41 de pacienți, reprezentând 6.72%). Incidența cancerului de pancreas în funcție de vârstă a putut fi reprezentată după o curbă gaussiană (distribuție normală).

Repartiția pe sexe a pacienților a fost de 280 femei (44.8%) și 345 bărbați (55.2%), cu un raport bărbați/femei de 1.23:1. Și studiul efectuat de Ries et al., pe o populație americană numeroasă, între anii 1969-2002 a regăsit o incidență superioară la bărbați, cu o rată masculin/feminin de 1.3:1 [3].

Nu s-au remarcat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta la diagnostic între cele două sexe.

Menționăm că toți pacienții incluși în studiu au fost de rasă caucaziană. Un studiu publicat în 2009, de către National Cancer Intelligence Network and Cancer Research din Marea Britanie a identificat rate de incidență similare pentru cauczieni și negri (7.6-14.2/10⁵ locuitori) și rate inferioare pentru asiatici (6-11.9/10⁵ locuitori) [23].

Dintre potențialii factorii de risc pentru apariția cancerului de pancreas, studiul actual a investigat fumatul, consumul de alcool, obezitatea, istoricul personal de diabet zaharat, de infecție VHB sau VHC, de alte afecțiuni pancreatice (pancreatită acută, pancreatită cronică) și istoricul familial de boli pancreatice (pancreatiă acută și cronică) și de neoplazii pancreatice sau de altă natură.

Din totalul pacienților, 284 (45.4%) sunt fumători. Repartiția în funcție de cantitatea de țigări fumate (în pachete-an) a fost : 6.7% pacienți >40 pachete-an, 7.4% pacienți cu 36-40 pachete-an, 13.0% pacienți cu 31-35 pachete-an, 16.5% pacienți cu 26-30 pachete-an, 17.9% pacienți cu 21-25 pachete-an, 16.9% cu 16-20 pachete-an, 13.4% cu 11-15 pachete-an, 7.7% pacienți cu 5-10 pachete-an și 0.4% cu <5 pachete-an. Un studiu derulat de Institutul Român pentru Evaluare și Strategie - IRES, în perioada 21-25 ianuarie 2016, cu privire la fumatul în România, a estimat o proporție a fumătorilor la nivelul populației de 25%. Astfel, frecvența fumătorilor printre pacienții cu cancer de pancreas a fost de 1.81 ori mai mare decât în populația generală. Multiple studii de cohortă au identificat un risc relativ de dezvoltare a cancerului de pancreas de minim 1.5 [9], concordant cu datele obținute în studiul prezent.

Consumul afirmativ de alcool a fost regăsit la 360 (57.6%) dintre subiecți. Stratificarea lor după cantitatea și frecvența consumului relevă: 209 (58.1%) au declarat un consum de 0-25 grame alcool per ocazie, 102 (28.3%) consum între 26-50 grame alcool per ocazie, 44 (12.2%) 51-75g alcool per ocazie și 5 subiecți (1.4%) între 76 și 100g alcool per ocazie; 164 (45.5%) consumă ocazional, 71 (19.7%) lunar, 68 (18.9%) săptămânal și 57 (15.9%) zilnic. Durata medie a consumului a fost de 18.3 ani, cu o mediană de 20 de ani. Proporția de consumatori de etanol a fost mai mare printre fumători (72.5% versus 57.6%). Conform Global Status Report on Alcohol and Health 2014 [24], aproximativ o treime din populația

României a afirmat că nu a consumat alcool în ultimele 12 luni (32,4%). Procentul de consumatori de alcool din studiul nostru nu îl depășește pe cel din populația generală.

Oricum, două analize globale sugerează că efectul consumului de alcool asupra riscului de cancer de pancreas, dacă există, este unul mic și limitat la cei care consumă cantități importante de alcool [25]. De asemenea, asocierea dintre fumat și consumul de alcool (prezentă și în studiul nostru) poate acționa ca un factor de confuzie în aprecierea relației dintre alcool și riscul de cancer pancreatic.

Indicele de masă corporală, înaintea diagnosticului de cancer de pancreas, a variat între 19.2 și 37.8, cu o medie de 25.1 (încadrabilă în supraponderabilitate), o mediană de 24.2, cu prima cuartilă de 22.1 și a treia de 28.6. Dintre pacienții incluși, 128 (reprezentând 20.48%) erau obezi în momentul diagnosticului. Evaluarea publicată de Asociația Română pentru Studiul Obezității în cadrul cercetării ORO (Obezitatea în România) din vara anului 2014 au arătat că 21.3% dintre românii cu vârsta de peste 18 ani sunt obezi. Astfel, proporția de indivizi obezi din studiul nostru este apropiată de cea din populația generală, neputându-se concluziona că obezitatea este un factor de risc pentru apariția cancerului de pancreas, deși aceasta este citată în literatură.

Nu s-au detectat diferențe semnificative clinic între IMC inițial în funcție de sex, de consumul de alcool sau la fumători versus non-fumători.

La diagnostic, IMC a variat între 17.50 și 35.50, cu o medie de 23.36 (cu 1.74 unități mai mică decât media IMC inițial), o mediană de 22.70 (cu 1.50 unități mai mică decât mediana IMC inițial).

Un IMC crescut s-a asociat cu o supraviețuire mai redusă, fiind confirmat în toate modelele statistice ca factor de prognostic negativ; chiar și atunci când s-au luat în calcul și alți factori asociați cu prognosticul nefast (ex. stadiul TNM, statutul ECOG), IMC și-a păstrat semnificația statistică ($p=0.006$). Pacienții obezi au o supraviețuire medie cu 22 de zile mai redusă decât cei non-obezi. Și în studiul realizat de Yuan C., Bao Y. et al. pe 902 pacienți din două mai cohorte, între 1998-2010, IMC crescut anterior diagnosticului s-a asociat cu o reducere semnificativă a supraviețuirii (P trend = .001) [26].

Istoricul personal de diabet zaharat a fost regăsit la 200 (32.0%) dintre pacienți, în marea majoritate de tip II (196 vs 4 de tip I). Debutul diabetului a fost înregistrat în medie cu 1.29 ani înaintea diagnosticului de cancer de pancreas, cel mai devreme cu 4 luni înainte și cel mai târziu cu 30 de ani înainte (a treia cuartilă fiind la 1 an). Studiul PREDATORR (Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderii, Obezității, Dislipidemie, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi), efectuat în 2013-2014, a găsit o

prevalență a diabetului zaharat de 11,6% [27]. Față de această valoare, printre subiecții investigați, prezența diabetului a fost de 2.78 ori mai frecventă, putându-se astfel considera că diabetul zaharat reprezintă un factor de risc pentru cancerul pancreatic. Trei sferturi dintre diabetici au fost depistați cu neoplasm pancreatic în primul an după diagnosticarea diabetului. Relația dintre diabetul zaharat de tip II și cancerul de pancreas este complexă, diabetul putând reprezenta atât o manifestare precoce, cât și un factor cauzal al cancerului.

În trecut, diabetul secundar afecțiunilor pancreasului exocrin a fost descris ca 'pancreatogenic' dar literatura recentă se referă la el ca diabet zaharat de tip IIIc. De nontat ar fi că diabetul de tip IIIc nu este o entitate unică, el aparând din cauza unei diversități de afecțiuni pancreatice exocrine, cu mecanisme diferite de dezvoltare a hiperglicemiei. Cele mai frecvente cauze sunt pancreatita cronică, ADK pancreatic, hemocromatoza, fibroza chistică și intervențiile chirurgicale anterioare la nivelul pancreasului.

O meta-analiză a 88 de studii (50 de cohortă și 30 de tip caz-control, cuprinzând predominant pacienți cu diabet de tip II), riscul relativ global de cancer pancreatic la diabetici versus non-diabetici a fost de 2.08 (95% CI 1.87-2.32) [28].

Studii pe populații mari sugerează ca neoplasmul de pancreas s-a dezvoltat în 3 ani de la diagnosticarea diabetului la 1% din pacienții peste 50 ani. Altfel, diabetul zaharat cu evoluție îndelungată se asociază doar cu un risc de 1.5-2 ori mai mare de dezvoltare a cancerului de pancreas [7]. Alt studiu a demonstrat că majoritatea pacienților cu diabet zaharat asociat cancerului de pancreas sunt diagnosticați cu diabet în ciuda unei scăderi ponderale, în timp ce pacienții tipici cu diabet zaharat tip II cresc în greutate [29].

Aceste rezultate indică faptul că indivizii peste 50 de ani, normoponderali, diagnosticați în ultimii 3 ani cu diabet zaharat au un risc crescut pentru cancerul de pancreas (1-2 % dintre aceștia urmând să fie diagnosticați cu cancer de pancreas). Ei ar trebui astfel să reprezinte un grup țintă pentru screening. Un program de screening imagistic trebuie să fie oferit acestor pacienți, ținând cont și de ceilalți factori de risc potențial asociați. În urma unui studiu comparativ efectuat pe 151 de pacienți cu cancer de pancreas și diabet zaharat recent diagnosticat și un grup control de 302 pacienți cu diabet zaharat recent, fără cancer pancreatic, Lee JH et al propune screeningul pentru cancer pancreatic al indivizilor diagnosticați cu cancer pancreatic în urmă cu maxim 2 ani, în vârstă de peste 65 de ani, cu IMC inițial $<25\text{kg/m}^2$, cu scădere ponderală și fără istoric familial de diabet zaharat [30]. Autorii prezentului studiu sunt de acord cu această abordare, considerând însă că screeningul ar trebui să înceapă de la vârsta de 50 de ani. Strategia de screening ar putea presupune examen CT, IRM sau EUS (avantajul ultimelor

două este lipsa iradierii dar costul este mai mare și accesibilitatea redusă), asociat cu determinarea CA19-9, în primii 2 ani de la diagnosticul diabetului și apoi la interval de 2 ani, nefiind însă clar momentul opririi screeningului (riscul fiind mai mic la pacienții cu un istoric îndelungat de cancer pancreatic – după 5 ani). Un studiu recent sugerează că fereastra de oportunitate pentru detecția cancerului pancreatic în stadiu precoce și tratabil ar putea fi largă. Pe baza acumulării diferențiale a mutațiilor în leziunile primare și metastatice, autorii au estimat o medie de 11.7 ani de evenimentele genetice inițiale la până la dezvoltarea cancerului evident și o medie de 6.8 ani între apariția clară a cancerului și cea a metastazelor [31]. Studii suplimentare pentru aprecierea cost-eficienței acestei strategii.

Din anamneza referitoare la istoricul personal de afecțiuni pancreatice s-a concluzionat că 27 de pacienți (4.32%) au avut minim un episod anterior de pancreatită acută iar, la 17 dintre pacienți menționați, primul puseu de pancreatită a condus la descoperirea concomitentă a cancerului de pancreas. Istoricul personal de pancreatita cronică a fost identificat la 28 (4,48%) de pacienți, cel mai devreme pancreatita cronică fiind diagnosticată cu 7 ani anterior cancerului de pancreas.

Studii recente din literatură au descris faptul că pancreatita acută poate fi un simptom precoce de cancer pancreatic [32]. Mujica et al. au raportat că supraviețuirea la un an a fost de 28% pentru pacienții cu cancer de pancreas ce s-au prezentat ca pancreatită acută și de 20% pentru ceilalți pacienți. În studiul lor, pacienții diagnosticăți cu pancreatită acută la prezentare au avut în general peste 50 de ani iar gravitatea pancreatitei a fost ușoară [33]. Și studiul lui Shaojun Li et al. vine în sprijinul ipotezei că pancreatita acută poate fi un simptom precoce al neoplasmului pancreatic; 85% dintre cazurile de pancreatită acută asociate cancerului de pancreas în acest studiu au fost forme blânde [32]. Frecvența pancreatitei acute la pacienții având cancer de pancreas variază larg în raportări, între 6.8 și 13.8% [34]. În studiul populațional realizat de Kirkegård J et al, cuprinzând 41 669 de pacienți diagnosticăți cu pancreatită acută și 208 340 indivizi control, riscul absolut de cancer pancreatic printre pacienții cu pancreatită acută a fost de 0.70% (95% CI 0.62%–0.78%) la 2 ani și de 0.87% (95% CI 0.78%–0.97) la 5 ani [35].

Mecanismele subiacente acestei asocieri sunt neclare. O explicație posibilă se referă la obstrucția ductelor pancreatice prin tumori mici, rezultând în dilatarea ductului Wirsung și activarea enzimelor pancreatice [36]. O observație similară a fost făcută și în alte studii, la pacienți cu IPMN-uri prezentându-se cu pancreatită acută [37]. Pancreatita acută este o manifestare rară de cancer pancreatic, acest grup de pacienți fiind de obicei greșit

diagnosticați. În general, cancerul de pancreas este diagnosticat în primul an după un episod de pancreatită acută. Minato et al au suspectat că inflamația pancreatică difuză ar putea masca prezența unei leziuni pancreatice subiacente sau că o tumoră mică ar putea să nu fie identificată prin tehnicile imagistice folosite curent [38]. Agarwal B et al sugerează că pacienții în vârstă de peste 40 de ani, diagnosticați cu pancreatită acută ar trebui evaluați pentru prezența asociată a cancerului de pancreas prin ecoendoscopie, la un interval scurt după remiterea episodului inflamator acut [39].

Două sute trei pacienți (32.48%) au afirmat istoric familial de afecțiuni pancreatice sau oncologice, de pancreas sau alte tipuri de cancere: 92 (14.72%) au avut o rudă de gradul I cu afecțiuni ale pancreasului sau alte cancere, astfel: 2 rude de gradul I cu pancreatită acută, 3 cu pancreatită cronică, 9 au avut cancer de pancreas, 76 cu alte cancere și 2 cu cancere multiple. În continuare, 53 (8.48%) au prezentat rude de gradul II cu antecedente de patologie pancreatică sau oncologică: 40 de rude de gradul II au avut alte cancere, 12 au avut cancer de pancreas și o rudă de gradul II a avut istoric de pancreatită acută. Cincizeci și opt (9.28%) de pacienți au declarat multiple rude cu afecțiuni pancreatice sau neoplazice: 52 de pacienți cu rude multiple cu alte cancere, 4 având mai multe rude cu cancer de pancreas și 2 cu mai multe rude cunoscute cu tumori maligne multiple. Deci, cancerul de pancreas a fost prezent în istoric la doar 9 rude de gradul I, la 12 rude de gradul II iar 4 pacienți au avut multiple rude cu cancer de pancreas (în total doar 4% din pacienți). În literatură, aproximativ 5-10% dintre indivizii cu tumori pancreatice au un istoric familial pozitiv al bolii [5], împărțindu-se în două categorii: sindroame ereditare bine definite în care pacienții au un risc crescut de cancer pancreatic și cancerul pancreatic familial, pentru care o bază moleculară specifică nu a fost încă stabilită. Este posibil ca procentul mai mic al pacienților cu istoric familial pozitiv din studiul nostru să se datoreze informațiilor incomplete primite de la anumiți pacienți, ce nu au putut preciza cu exactitate antecedentele heredeocolaterale.

Cancerul pancreatic familial este definit ca prezența a cel puțin doi membri ai familiei cu cancer de pancreas, care să fie rude de gradul I sau dacă există cel puțin trei membri ai familiei diagnosticați cu cancer pancreatic. Ghidurile actuale recomandă ca la indivizii sănătoși provenind din familii precum cele descrise să se ia în considerare începerea screeningului pentru cancer pancreatic la vârsta de 50 de ani sau cu 10 ani mai devreme față de cel mai precoce cancer diagnosticat în familie. De asemenea, se recomandă screeningul pentru purtătorii de mutații ale genelor BRCA1, BRCA2, PALB2, CDKN2A, ATM, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 și EPCAM, începând de la vârsta de 50 de

ani sau cu 10 ani mai devreme față de cel mai precoce cancer diagnosticat în familie, în cazul în care au istoric familial pozitiv. Toți indivizii cu mutații ale genei STK11, care cauzează sindromul Peutz-Jeghers, ar trebui să beneficieze de screening, indiferent de istoricul familial, începând de la 30-35 de ani. Deși populația țintă pentru screening este destul de bine definită, nu există încă un consens asupra investigațiilor ce urmează a fi folosite în acest scop (au fost propuse și susținute IRM, EUS) și nici asupra intervalului la care ar trebui repetate [40]. Screeningul ar trebui oferit numai pacienților care sunt potențiali candidați chirurgicali.

Infecția cu VHB actuală sau în antecedente a fost prezentă la 64 (10.2%) dintre pacienți, iar cea cu virus hepatitic C la 25 (4%) din pacienți; coinfecția VHB – VHC regăsindu-se la 2 pacienți. Studiul epidemiologic de prevalență pentru infecția cu virus hepatitic B, coordonat de Prof. Dr. Liana Gheorghe, efectuat în perioada 2006-2008 a arătat că peste un sfert din populația României (27%) are dovada trecerii prin infecția cu VHB (Ac anti-HBc pozitivi) și că 4.4% din populație este purtătoare de AgHBs, valoare care menține România în categoria țărilor cu prevalență ridicată pentru infecția cu virus hepatitic B [41]. Alt studiu al acelorași autori a demonstrat că prevalența anticorpilor anti VHC în populație este de 3.5%, similar cu procentul din registrul nostru [42]. Proporția semnificativ mai mică a indivizilor cu infecție VHB prezentă sau în antecedente se datorează faptului că nu toți pacienții incluși au fost testați pentru AgHBs. Pentru viitor, propunem ca încă de la diagnostic, pacienții cu cancer de pancreas să fie testați pentru virusurile hepatitice B și C (AgHBs, Ac anti HBc și Ac anti VHC), pentru a putea evalua corect rolul lor ca potențiali factori de risc. Pacienții cu adenocarcinom pancreatic și infecție VHC au avut o supraviețuire mai redusă față de cei fără VHC, diferența însă nu a fost semnificativă statistic, probabil și din cauza numărului mic de pacienți VHC pozitivi analizați.

La prezentarea clinică inițială, pacienții cu cancer de pancreas au acuzat următoarele simptome, în ordinea descrescătoare a frecvenței: inapetența la 499 (79.84%) dintre pacienți, scăderea ponderală la 485 (77.60%), durerea abdominală la 463 (74.08%), icterul la 254 (40.64%) și diareea în 51 (8.16%) de cazuri. Este bine-cunoscut faptul că simptomele inițiale variază în funcție de localizarea tumorii. De exemplu, icterul a fost prezent în 70.81% din cazurile de adenocarcinoame cefalice, la 26.88% din tumorile corporeale și la 17.12% dintre cele caudale. Aceste date sunt similare cu cele publicate în 2005 de către Porta M et al. dintr-un studiu pe 185 de pacienți având cancer pancreatic

exocrin: icterul a fost prezent la 73% din cei 114 pacienți cu tumori cefalice, comparativ cu 11% la 19 leziuni corporeale și în nici unul dintre cele 11 tumori caudale [12].

Clasificând tumorile după localizare, 350 (56%) de pacienți au avut tumori cefalice, 168 (26.88%) tumori corporeale și 107 (17.12%) caudale, date concordante cu cele regăsite de studiul lui Greenlee RT et al: 60% tumori cu localizare cefalică, 25% corporeale și 15% caudale [43].

Pacienții icterici au fost diagnosticați, în medie, după 81.68 zile de la debutul simptomelor, iar cei non-icterici după o medie de 96.15 zile (cu 14.47 zile mai târziu), cu o mediană de 62 de zile pentru icterici, 85 de zile pentru non-icterici. Supraviețuirea medie a fost de 527.64 zile pentru icterici, cu o mediană de 274.5 zile, pentru nonicterici fiind de 441.15 zile (cu 86.49 zile mai scurtă), cu o mediană de 205 zile (cu 69.5 zile mai scurtă). Acest lucru poate fi explicat prin faptul că pacienții icterici tind să se prezinte la medic și să fie diagnosticați mai devreme decât cei fără icter.

Investigațiile imagistice realizate pentru diagnostic și stadializare au fost: examenul CT multidetector, cu substanță de contrast, trifazic (la 93.92% din pacienți), examenul IRM cu substanță de contrast, cu protocol dedicat pentru pancreas (la 12,48%), ecoendoscopia – la 28% din pacienți (cu puncție fină aspirativă la 148 de pacienți, reprezentând 23.68%), puncția biopsie hepatică transparietală din metastaze hepatice - ghidată ecografic sau CT, examenul PET/CT, scintigrafia osoasă. Toți pacienții au efectuat la prima evaluare examen CT sau IRM. Se notează o durată medie scurtă de la diagnosticul clinic până la efectuarea examenului CT, de 5.22 zile, cu o mediană de 4 zile, o minimă de o zi și o maximă de 88 zile, remarcând aici colaborarea interdisciplinară între gastroenterologi și radiologi pentru obținerea cât mai rapidă a unui diagnostic și a unei stadializări precise, permițând ulterior luarea deciziilor terapeutice adaptate fiecărui caz în parte.

De menționat că a existat un grad înalt de corelație între stadializarea TNM preoperatorie și cea postoperatorie (pTNM), acesta fiind de 86.31%. Studiul multicentric, prospectiv, realizat în Marea Britanie, pe 550 de pacienți și publicat de Ghaneh P et al. a descris pentru examenul CT multidetector în diagnosticul cancerului de pancreas date asemănătoare: o sensibilitate de 89%, specificitate de 71%, valoare predictivă pozitivă de 73% și valoare predictivă negativă de 87% [44].

Diagnosticul histologic a fost disponibil în 477 (76.32%) din cazuri obținându-se prin trei metode: prin EUS-FNA în 148 (31.04%) cazuri, intraoperator în 253 (53.03%) cazuri și prin puncție biopsie hepatică transparietală din determinări secundare hepatice în 76 (15.93%) de cazuri.

Durata medie de la diagnosticul clinic până la procedura prin care s-a obținut diagnosticul histologic a fost scurtă: 25.53 zile, cu o mediană de 12 zile.

Tipul histologic predominant a fost adenocarcinomul ductal, în 412 (86.37%) cazuri, dintre care 4 cazuri de chistadenocarcinom și un caz cu histologie mixtă de adenocarcinom și neoplasm chistic mucinos, în concordanță cu datele din literatură care descriu o pondere a adenocarcinomului ductal de 85%.

Varietăți mai rar observate au fost, în ordinea descrescătoare a apariției: tumorile neuroendocrine la 10.48% din pacienți, GIST-urile la 0.84% pacienți, carcinoamele neuroendocrine la 0.42% pacienți, 2 (0.42%) cazuri de MANEC, un neoplasm solid pseudopapilar (NSP). Au fost înregistrate și 4 cazuri de leziuni premaligne: două IPMN-uri, un neoplasm chistic mucinos și o leziune PanIN. De notat aici frecvența mai mare a TNE, față de < 5%, cât a fost identificată în studii epidemiologice mari [45, 46], acestea atrăgând totuși atenția ca incidența TNE a fost în continuă creștere în ultimii 15-20 ani, fenomen ce se poate datora creșterii detecției formelor asimptomatice la examinările radiologice și endoscopice efectuate pentru alte motive. Proporția superioară de TNE înregistrată se explică prin adresabilitatea crescută a acestor pacienți către Compartimentul de Oncologie, având o vastă și îndelungată experiență în domeniul tratamentului acestui tip de tumori.

Stadializarea TNM a evidențiat că majoritatea pacienților s-au prezentat în stadii avansate ale bolii, astfel: 45.12% cu tumori T4, 30.72% tumori T3, 18.56% tumori T2 iar la numai 5.60% din pacienți au fost descrise tumori T1. La diagnostic, 60.64% erau în stadiul N1 și 54.88% prezentau deja metastaze la distanță. Stadializarea TNM a descris: 5.12% din pacienți în stadiul IA, 12.16% în stadiul IB, 7.04% în stadiul IIA, 4% în stadiul IIB, 16.80% în stadiul III și 54.88% în stadiul IV. În serii mari din literatură, 35-40% din indivizi sunt diagnosticați în stadiu local avansat (T4) și 45-55% au deja determinări secundare la distanță [47], date similare cu cele obținute în studiul actual, care arată încă o dată că majoritatea pacienților cu cancer de pancreas sunt diagnosticați în stadii tardive ale bolii, când prognosticul este rezervat.

Ulterior stadializării imagistice, s-a apreciat că doar 160 (25.6%) de pacienți prezentau tumori cu criterii de rezecabilitate. Dintre aceștia, la 98.75% s-au realizat intervenții chirurgicale potențial curative, astfel: 108 (68.35%) de duodenopancreatectomii cefalice, 46 (29.12) de pancreatectomii distale și 4 (2.53%) pancreatectomii totale. Deși procentul celor diagnosticați în stadii rezecabile a fost unul mic, raportându-ne la totalul pacienților, el este mai ridicat decât datele din literatură care comunică, în general, un procent de

rezecabilitate de 15-20% [47]. Probabil ca acesta se datorează faptului că studiul s-a desfășurat într-un centru terțiar de gastroenterologie, cu un interes deosebit pentru această patologie și cu un prag scăzut de susceptibilitate pentru cancerul de pancreas, mai ales la pacienții cu factori de risc.

Nu s-a remarcat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește vârsta pacienților rezecabili în momentul diagnosticului, față de cei nerezecabili. Pe baza vastei experiențe a chirurgilor din Clinica de Chirurgie Generală a I.C. Fundeni, specializați în acest domeniu, s-au efectuat cu succes rezecții pancreatice cu potențial curativ, inclusiv la vârste înaintate, la pacienți fără comorbidități majore și cu status de performanță bun.

Douăzeci și doi la sută dintre pacienții cu tumori aflate în afara criteriilor de rezecabilitate au necesitat de-a lungul timpului intervenții chirurgicale paliative pentru diferite complicații: 55 (39.86%) pacienți cu by-pass biliar, 20 (14.49%) pacienți cu by-pass enteral pentru obstrucție înaltă, 15 (10.87%) pacienți cu dublu by-pass bilioenteral, 36 (26.09%) pacienți laparotomie exploratorie pentru aprecierea rezecabilității și 11 (7.97%) pacienți cu splanhnictomie. Pentru paliatia icterului, în afara procedurilor chirurgicale descrise, s-au efectuat drenaj biliar prin ERCP în 59 de cazuri și drenaj biliar extern în 45 de cazuri. Riscurile asociate chirurgiei nu sunt mici la acești pacienți care, de obicei, sunt debilitați. Într-un raport al lui Sohn Ta et al., mortalitatea postoperatorie și morbiditatea perioperatorie au fost de 3.1 și, respectiv, 22% iar supraviețuirea mediană a fost de 6.5 luni [48]. Astfel, by-pass-ul chirurgical este în general rezervat pentru cei la care, din motive tehnice, nu se poate realiza drenajul endoscopic sau sub control radiologic și pentru cei care sunt decelați intraoperator cu tumori nerezecabile.

Referitor la drenajul biliar prin ERCP, tipul de proteză, de plastic sau metalică, a fost ales în funcție de speranța de viață estimată pentru fiecare caz în parte. Stenturile de plastic au fost frecvent utilizate ca terapie endoscopică inițială, plasarea lor fiind ieftină și eficientă, stentul putând fi ușor extras sau înlocuit. Totuși, acestea se ocluzionează în cele din urmă, prin sludge și/sau biofilm bacterian iar menținerea drenajului biliar prin stenturi necesită de obicei ERCP-uri repetate. Stenturile metalice au o durată de patență extinsă, în multe studii aceasta fiind de peste 270 de zile [49]. Sunt însă semnificativ mai scumpe și de multe ori nu sunt amovibile.

Dintre cei 562 de pacienți rămași după excluderea celor cu alte tipuri histologice decât adenocarcinomul, 68.33% au primit chimioterapie. Intenția a fost adjuvantă în 27.08% din cazuri, neoadjuvantă într-o minoritate de cazuri (2.61%) și paliativă la cea mai mare parte dintre pacienți (70.31%). Principalii agenți folosiți ca primă linie de chimioterapie au fost:

regimuri bazate pe gemcitabină în - 87.50% și FOLFIRINOX - 10.42%. Cel mai bun răspuns la chimioterapie a putut fi apreciat la 320 de pacienți și a fost de remisiune completă la 23.12% din pacienți, remisiune parțială la 10%, boala stabilă la 22.19% și boală progresivă la cea mai mare parte din pacienți (44.69%) de pacienți. Răspunsul nu a putut fi evaluat la 64 de pacienți, întrupându-se chimioterapia prematur în aceste cazuri, din cauza alterării stării generale, complicațiilor sau decesului. Supraviețuirea medie fără progresie a putut fi apreciată la 259 de pacienți și a fost de 269 de zile, cu o mediană de 166 de zile. Majoritatea a pacienților care au obținut remisiunea completă ca best response (72 din 74), au primit chimioterapia după operații potențial curative.

În analiza statistică a factorilor care ar putea influența supraviețuirea, tipul de regim de chimioterapie utilizat nu s-a asociat semnificativ cu o diferență de supraviețuire globală sau supraviețuire fără progresie. În contrast, studiul publicat de Conroy T et al. în New England Journal of Medicine, în 2011, a comparat chimioterapia cu Gemcitabină versus regimul FOLFIRINOX ca primă linie terapeutică la 342 de pacienți având cancer de pancreas metastatic și status de performanță 0 sau 1 și a regăsit în grupul tratat cu FOLFIRINOX o supraviețuire mediană globală mai bună (11.1 luni, față de 6.8 luni), o supraviețuire mediană fără progresie mai îndelungată (6.4 luni față de 3.3 luni) și o rată mai mare a efectelor secundare (ex. neutropenie febrilă) [20]. Această diferență se poate datora faptului că în studiul nostru nu a existat o repartiție egală a cazurilor tratate cu Gemcitabină sau FOLFIRINOX (40 de pacienți au primit FOLFIRINOX și 335 Gemcitabină) și că mai mult de jumătate dintre pacienți (54.29%) aveau încă de la inițierea chimioterapiei un status de performanță ECOG ≥ 2 .

În ceea ce privește terapia paliativă a durerii, analgezicele de palier 2 și 3 au fost necesare la un procent mare de pacienți (44%), terapia antialgică minoră (cu analgezice de palier 1) la 35.04% dintre pacienți iar 20.96% de pacienți nu au avut nevoie de tratament antialgic. Toți pacienții ar trebui să fie supuși unei evaluări a nivelului de durere și a gradului de ameliorare a acesteia în urma tratamentului analgezic, la fiecare vizită în clinică. În general, paliatia durerii a putut fi obținută cu succes folosind analgezice opioide (doar la 11 pacienți s-au realizat splahnicectomii).

Terapia de substituție cu enzime pancreatice a fost recomandată la 195 de pacienți (31.2%), în doze variabile, 90 (46.15%) de pacienți au primit între 0-75 000 UI/zi iar 105 (53.85%) de pacienți - mai mult de 75000 UI/zi. Majoritatea pacienților au fost tratați cu enzime de substituție după intervenții chirurgicale. Duodenopancreatectomia cefalică se asociază cu IPE în 70% din cazuri [50], în principal pentru că duodenectomia reduce

secreția de CCK și duce la asincronism între evacuarea gastrică a nutrienților și secreția biliopancreatică [51]. Stenoza canalului pancreatic anastomozat agravează insuficiența pancreatică [50, 51]. Pancreatectomia distală se asociază trecător cu IPE. Dozele adecvate pentru începerea tratamentului ar trebui să pornească de la 40000 UI de lipază/masă, adaptate în funcție de severitatea IPE, conținutul lipidic al alimentelor, gradul de control al simptomelor și menținerea unui status nutrițional satisfăcător [52]. Suplimente nutriționale au fost administrate la 139 (22.24%) dintre pacienți, pentru o durată medie de 12.48 săptămâni.

Dintre cei 50 de pacienți cu tumori neuroendocrine, 20 au primit terapie cu analogi de somatostatină, 16 în scop paliativ și 4 în scop adjuvant. Doza de analogi a variat între 20 și 60mg subcutanat/lună pentru Octreotid și 120mg subcutanat/lună pentru Lanreotid. Cel mai bun răspuns tumoral a fost evaluat la 18 pacienți și a fost de remisiune completă în 5 cazuri, remisiune parțială la un pacient, boală stabilă la 7 pacienți și boală progresivă la 5 pacienți. Studii anterioare au demonstrat că, suplimentar față de ameliorarea simptomatică, tratamentul cu analogi de somatostatină se poate asocia cu stabilizarea bolii și prelungirea semnificativă a supraviețuirii fără progresie [53].

Diferite regimuri de chimioterapie au fost recomandate la 22 de pacienți cu TNE: Capecitabină plus Temozolomidă – 7 pacienți, Capecitabină plus Oxaliplatin – 6 pacienți, FOLFOX – 3 pacienți, Cisplatin plus Etoposid – 2 pacienți, Sunitinib, Everolimus, 5-Fluorouracil în monoterapie și 5-Fluorouracil plus Doxorubicină – câte un pacient fiecare. Intenția chimioterapiei a fost, în toate cazurile, una paliativă. Cel mai bun răspuns a putut fi evaluat la 19 pacienți: remisiune parțială într-un caz, boala stabilă în 10 cazuri și boală progresivă în 8 cazuri. Timpul mediu de la inițierea chimioterapiei până la progresie pentru acești pacienți a fost de 286.31 zile, cu o mediană de 179 zile (durate mai lungi decât în cazul adenocarcinomului). Opțiunile terapeutice menționate se regăsesc în ghidul ENETS din 2012 [54].

Parametri corelați cu supraviețuirea. În analiza inițială a supraviețuirii, prin regresie liniară simplă, în funcție de sex, nu s-au remarcat diferențe semnificative statistic între bărbați și femei. Nici între fumători și nefumători nu s-a constatat o deosebire semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea, folosind aceeași metodă. Singurul factor de risc asociat cu o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea a fost indicele de masă corporală anterior diagnosticului (pacienții cu IMC crescut având o supraviețuire cu 22 de zile mai scurtă). Tipul histologic de ADK versus non-ADK s-a asociat cu o supraviețuire medie semnificativ mai redusă, în regresie liniară simplă: 470.94 zile, față de

1220.04 zile pentru cei cu alte tipuri histologice (cu 749 zile mai scurtă în cazul adenocarcinomului), diferență previzibilă, având în vedere că TNE au o rată de supraviețuire globală la 5 ani de aproximativ 42% (55% când tumorile sunt localizate și rezecate și doar 15% când tumorile nu sunt rezecabile), pentru ADK supraviețuirea la 5 ani fiind de 5% [21].

Totuși, supraviețuirea mediană obținută pentru grupul cu adenocarcinom (283 de zile ~ 9.28 luni), este mai îndelungată decât mediana europeană de 4.6 luni [55], explicația probabilă fiind că o proporție mai mare de pacienți sunt diagnosticați într-un stadiu rezecabil și că studiul s-a desfășurat într-o clinică multidisciplinară, specializată în tratamentul plurimodal al acestor pacienți.

Au fost construite patru modele de regresie liniară multiplă, care au estimat supraviețuirea după cum urmează: primul în funcție de tipul histologic, vârsta la diagnostic, sex, statutul de fumător și IMC inițial, al doilea a adăugat localizarea tumorală și stadiul TNM, al treilea a adăugat la primul stadiul TNM și statusul de performanță ECOG iar al patrulea a adăugat la al treilea tipul de chimioterapie de primă linie folosit și gradul de diferențiere tumorală. Parametrii ce au avut un impact asupra supraviețuirii au fost: tipul histologic – influență majoră, IMC anterior diagnosticului – în toate modelele dar cu o diferență de supraviețuire de mică amploare, stadiul TNM la diagnostic – cel mai important factor, statusul ECOG la diagnostic și gradul de diferențiere tumorală. Toate studiile internaționale raportează durate semnificativ diferite de supraviețuire în funcție de stadiul tumoral (ex. The American Cancer Society estimează supraviețuirea la 5 ani în cancerul pancreatic exocrin de 14% pentru stadiul IA, 12% pentru IB, 7% pentru IIA, 5% pentru IIB, 3% pentru III și 1% pentru stadiul IV). Și în studiul nostru, referindu-ne global la toate tipurile tumorale, pacienții diagnosticați în stadiile III și IV au o supraviețuire cu 731, respective cu 793 de zile mai scurtă față de cei diagnosticați în stadii mai precoce.

Supraviețuirea medie a pacienților rezecați potențial curativ a fost de 943.08 zile (cu o mediană de 769 de zile) iar pentru cei non-rezecabili, 294.78 zile, diferență ce este semnificativă statistic însă rezecabilitatea nu a fost inclusă în regresiiile liniare multiple deoarece ea este interdependentă cu stadiul TNM, integrat deja în modelele statistice. Studiul lui Yamamoto T et al. ce a analizat 195 de pacienți având cancer de pancreas rezecat a constatat o supraviețuire mediană de 826 de zile, comaparabilă cu datele de mai sus [56].

Statusul ECOG cu grad crescut la diagnostic s-a asociat și el semnificativ cu o supraviețuire redusă iar pacienții cu gradul de performanță ECOG 1 au avut o supraviețuire

cu 278 de zile mai lungă decât ceilalți. Influența clasei ECOG asupra prognosticului cancerului de pancreas a fost descrisă și în studiul lui Tas F and al. ce a indicat că un status de performanță slab (ECOG 2-4) s-a asociat semnificativ cu o supraviețuire mai scurtă la pacienții cu tumori localizate ($p=0.015$), local avansate ($p=0.01$), în stadiu metastatic ($p < 0.001$) și la întreg grupul de 335 pacienți ($p < 0.001$) [57].

Gradele de diferențiere tumorală 2 și 3 s-au asociat negativ cu supraviețuirea, la fel ca în studiul realizat de Wasif N et al. [58] care a arătat că tumorile pancreatice cu grad scăzut de diferențiere au avut o supraviețuire semnificativ mai redusă decât cele bine diferențiate, pentru fiecare stadiu TNM, HR=1.40, CI 95% [1.31–1.48].

Analiza varianței (ANOVA) a stabilit care dintre modelele statistice menționate este cel mai bun pentru prezicerea supraviețuirii la pacienții cu adenocarcinom pancreatic. Modelul ales a exclus vârsta la diagnostic, statutul de fumător și tipul de chimioterapie de linia I folosită și a păstrat stadiul TNM (cu o pondere de 54.35% - ce mai mare), gradul de diferențiere tumorală (pondere de 23.39%), gradul ECOG la diagnostic (pondere de 17.56%) și, într-o măsură mai mică, IMC la diagnostic (pondere de 3.34%) și sexul (pondere de 1.35%) (Fig.14.76 și fig.14.81).

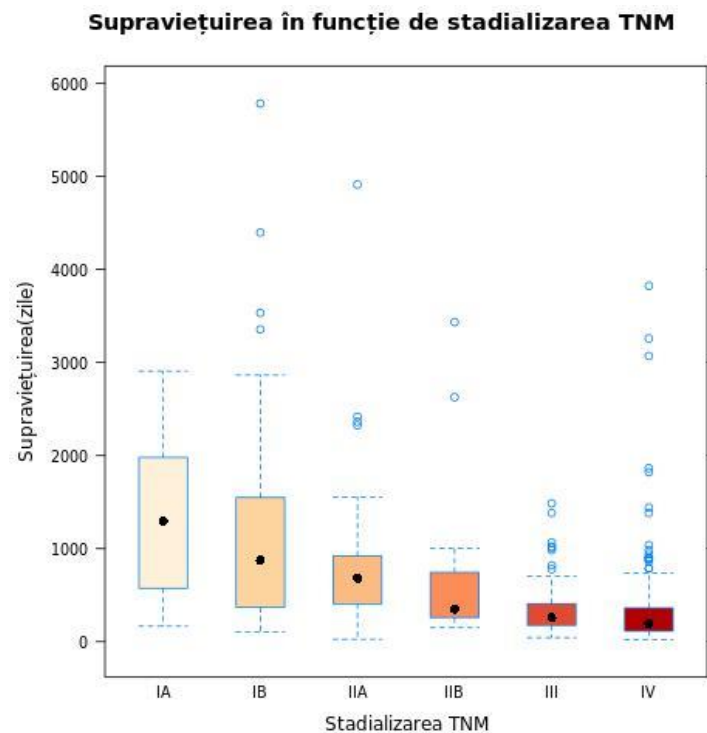


Fig.14.76. Supraviețuirea pacienților în funcție de stadiul TNM la diagnostic

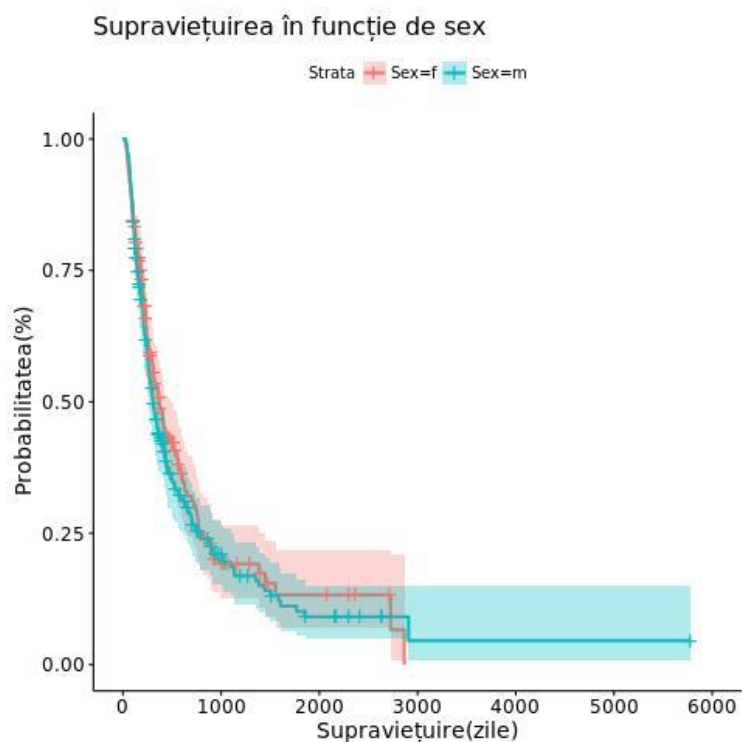


Fig.14.81. Curbă Kaplan-Meier de supraviețuire în funcție de sex

Capitolul 15 prezintă rezultatele studiului internațional, realizat de Consorțiul PANDORA, prin care a fost investigat efectul mutațiilor missens BRCA2 rs11571833 și CHEK2 rs17879961 asupra riscului de adenocarcinom pancreatic sporadic. Au fost incluse probe biologice (sânge) de la 34 de pacienți români. Cu Odds Ratio mediu de 1.05 per alelă de susceptibilitate pentru cancerul pancreatic raportat în Genome Wide Association Study Caucasian până acum, s-au furnizat dovezi de risc estimativ per-alelă cu 87% și 70% mai mare (model dominant) pentru rs11571833 și, respectiv, rs17879961. Rezumând, acest studiu oferă dovezi că rs11571833 și rs17879961 contribuie la susceptibilitatea crescută pentru adenocarcinomul pancreatic non-familial. Studii suplimentare de replicare și funcționalitate care să evalueze efectul acestor variante, alături de alte mutații potențial inactivatoare ale BRCA2 sunt necesare pentru a înțelege mai bine arhitectura genetică a cancerului pancreatic sporadic și a identifica noi ținte moleculare.

Capitolul 16 trece în revistă concluziile și contribuțiile personale. Prin coroborarea informațiilor rezultate la analiza lotului de 625 de pacienți cu tumori pancreatice studiat s-au formulat următoarele concluzii:

1. Vârsta medie la diagnostic a fost de 63.66 ani, cu un minim de 29 de ani, un maxim de 92 de ani și o mediană de 65 de ani, cu un raport bărbați/femei de 1.23:1. Nu s-au remarcat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta la diagnostic între cele două sexe.

2. Analiza factorilor de risc a evidențiat că frecvența fumătorilor printre pacienții cu cancer de pancreas a fost de 1.81 ori mai mare decât în populația generală, însă procentul de consumatori de alcool nu îl depășește pe cel din populația generală.
3. Indicele de masă corporală înaintea diagnosticului de cancer de pancreas a variat între 19.2 și 37.8, cu o medie de 25.1 (încadrabilă în supraponderabilitate). Dintre pacienții incluși, 20.48% erau obezi în momentul diagnosticului, procent apropiat de datele disponibile la nivel național. Pacienții cu IMC crescut au avut în final o supraviețuire cu 22 de zile mai scurtă față de cei normoponderali.
4. Istoricul personal de diabet zaharat a fost regăsit la 200 (32.0%) dintre pacienți, în marea majoritate de tip II (196 vs 4 de tip I). Prezența diabetului a fost de 2.78 ori mai frecventă printre subiecții investigați decât în cel mai recent studiu național, putându-se astfel considera că diabetul zaharat reprezintă un factor de risc pentru cancerul pancreatic. Trei sferturi dintre diabetici au fost depistați cu neoplasm pancreatic în primul an după diagnosticarea diabetului. Indivizilor diagnosticați cu cancer pancreatic în vârstă de peste 50 de ani, cu IMC inițial $<25\text{kg/m}^2$, cu scădere ponderală și fără istoric familial de diabet zaharat ar trebui să li se propună screeningul pentru cancer de pancreas, strategia de screening ar putea presupune examen CT, IRM sau EUS, în primii 2 ani de la diagnosticul diabetului și apoi la interval de 2 ani, nefiind însă clar momentul opririi screeningului.
5. Cancerul de pancreas a fost prezent în istoricul familial la doar 9 rude de gradul I, la 12 rude de gradul II iar 4 pacienți au avut multiple rude cu cancer de pancreas (în total doar 4% din pacienți), procent mai redus decât datele din literatură (aproximativ 5-10%), probabil să se datorită informațiilor incomplete primite de la anumiți pacienți, ce nu au putut preciza cu exactitate antecedentele heredeocolaterale. Indivizii cu cancer pancreatic familial sau cu sindroame ereditare cu risc crescut de ADK pancreatic ar trebui și ei să beneficieze de programe de screening imagistic.
6. Infecția cu VHB actuală sau în antecedente a fost prezentă la 64 (10.2%) dintre pacienți, iar cea cu virus hepatitic C la 25 (4%) din pacienți, proporții mai mici decât media națională estimată, însă doar aproximativ 50% dintre pacienți au fost testați.
7. La prezentarea clinică inițială, cele mai frecvente simptome au fost: inapetența, scăderea ponderală, durerea abdominală și icterul – acesta din urmă fiind prezent în 70.81% din cazurile de adenocarcinoame cefalice, la 26.88% din tumorile corporeale și la 17.12% dintre cele caudale. Localizarea tumorală cea mai frecventă a fost cefalică (56%).

8. Pacienții icterici au fost diagnosticați, în medie, cu 14.47 zile mai devreme decât cei non-icterici și au avut o supraviețuire mediană cu 69.5 zile mai lungă.
9. Diagnosticul histologic s-a obținut prin EUS-FNA (31.04%), intraoperator (53.03%) și prin puncție biopsie hepatică transparietală din determinări secundare hepatice (15.93%). Tipul histologic predominant a fost adenocarcinomul ductal, în 86.37% cazuri, pe locul secund aflându-se tumorile neuroendocrine - 10.48%.
10. Stadiul TNM la prezentare a fost: 5.12% - IA, 12.16% - IB, 7.04% - IIA, 4% - IIB, 16.80% - III și 54.88% în stadiul IV - majoritatea pacienților fiind astfel diagnosticați în stadii tardive ale bolii, când prognosticul este rezervat.
11. Doar 25.6% din pacienți prezentau tumori cu criterii de rezecabilitate la diagnostic. La 98.75% dintre ei s-au realizat intervenții chirurgicale potențial curative, predominând duodenopancreatectomiile cefalice (68.35%). La pacienții cu ADK operat cu intenție curativă, supraviețuirea medie a fost de 943.08 zile iar pentru cei non-rezecabili, 294.78 zile.
12. Dintre pacienții cu ADK, 68.33% au primit chimioterapie, cu intenție adjuvantă în 27.08% din cazuri, neoadjuvantă într-o minoritate de cazuri (2.61%) și paliativă în cea mai mare parte (70.31%). Principalii agenți folosiți ca primă linie de chimioterapie au fost: regimuri bazate pe gemcitabină în - 87.50% și FOLFIRINOX - 10.42%.
13. Cel mai bun răspuns la chimioterapie a putut fi apreciat la 320 de pacienți și a fost de remisiune completă - 23.12%, remisiune parțială - 10%, boala stabilă - 22.19% și boală progresivă la cea mai mare parte din pacienți - 44.69%. Supraviețuirea medie fără progresie a putut fi apreciată la 259 de pacienți și a fost de 269 de zile, cu o mediană de 166 de zile. Nu s-au remarcat diferențe semnificative de supraviețuire între cele două terapii.
14. Pentru paliatia icterului, s-au efectuat drenaj biliar prin ERCP în 59 de cazuri, drenaj biliar extern în 45 de cazuri și derivație biliară chirurgicală în cazurile dificile tehnic sau care necesitau și derivație digestivă.
15. Supraviețuirea mediană a pacienților cu adenocarcinom a fost de 283 de zile ~ 9.28 luni, mai îndelungată decât mediana europeană de 4.6 luni.
16. Tipul histologic de ADK versus non-ADK s-a asociat cu o supraviețuire medie semnificativ mai redusă: 470.94 zile, față de 1220.04 zile pentru cei cu alte tipuri histologice.

17. Parametrii ce au avut un impact asupra supraviețuirii au fost: tipul histologic, IMC inițial, stadiul TNM la diagnostic, statusul ECOG și gradul de diferențiere tumorală.

18. Cel mai precis model pentru predicția supraviețuirii la pacienții cu ADK a exclus vârsta la diagnostic, statutul de fumător și tipul de chimioterapie de linia I folosită și a păstrat stadiul TNM (cu o pondere de 54.35% - ce mai mare), gradul de diferențiere tumorală (pondere de 23.39%), gradul ECOG la diagnostic (pondere de 17.56%) și, într-o măsură mai mică, IMC la diagnostic (pondere de 3.34%) și sexul (pondere de 1.35%).

19. Studiul genetic internațional, care a inclus și probe de la pacienții din Registrul nostru, furnizează dovezi că mutațiile BRCA2 și CHEK2, rs11571833 și rs17879961, contribuie la susceptibilitatea crescută pentru adenocarcinomul pancreatic non-familial. Având în vedere cele deșrise, considerăm că au fost atinse obiectivele de cercetare științifică enunțate.

Contribuțiile personale sunt reprezentate de:

- inițierea Registrului de Cancer de Pancreatic al Institutului Clinic Fundeni ce cuprinde date epidemiologie, clinice și terapeutice despre un număr important de pacienți cu această patologie, adeseori insuficient studiată; registrul permite colaborarea multicentrică prin înrolarea on-line a pacienților, fiind primul de acest fel în domeniul pancreatologiei, în România
- propunerea unor populații cu risc crescut pentru implementarea unor programe de screening pentru cancerul pancreatic
- colectarea de probe sanguine de la pacienții din Registru, pentru teste genetice, în scopul identificării potențialelor mutații asociate cu susceptibilitatea crescută pentru cancerul de pancreas - un studiu multicentric, internațional pe această temă fiind deja realizat, cu rezultate semnificative.

Direcții viitoare de cercetare pot fi:

- expansiunea Registrului curent prin adăugarea continuă de noi pacienți și urmărirea periodică a celor deja incluși, eventual cu participarea mai multor centre – Registrul putând sta la baza unor studii ulterioare în domeniul

factorilor de risc, în încercarea de a identifica populația cu risc crescut de cancer pancreatic, căreia să i se propună o strategie de screening

- testarea cost-eficienței unui astfel de program de screening
- includerea probelor biologice de la pacienții cu cancer de pancreas în biobănci, pentru a fi folosite în studii moleculare pentru determinarea promotorilor progresiei bolii și a biomarkerilor pentru diagnostic și intervenție terapeutică țintită.

BIBLIOGRAFIE

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
3. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2000.
4. GLOBOCAN. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
5. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol* 2013; 107:1.
6. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:1433.
7. Ben Q. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(13):1928-37. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003.
8. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015; 148:824.
9. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009; 170:403.
10. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286:921.
11. Porta M, Fabregat X, Malats N, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol* 2005; 7:189.
12. Yoon SH, Lee JM, Cho JY, et al. Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology* 2011; 259:442.
13. Seicean A, Jinga M. Harmonic contrast-enhanced endoscopic ultrasound fine-needle aspiration: Fact or fiction? *Endosc Ultrasound*. 2017 Jan-Feb; 6(1): 31–36. doi: 10.4103/2303-9027.196917
14. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017; 265:185. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001763.
15. Hartwig W, Schneider L, Diener MK, et al. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2009; 96:5.
16. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, et al. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1736.
17. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii33.
18. Benassai G, Mastroilli M, Quarto G, et al. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital* 2000; 52:263.
19. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:2654.
20. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817.
21. Exocrine and endocrine pancreas. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241-9.
22. Zhang J, Dhakal I, Ning B, Kesteloot H. Patterns and trends of pancreatic cancer mortality rates in Arkansas, 1969-2002: a comparison with the US population. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:18.
23. National Cancer Intelligence Network and Cancer Research UK. Cancer Incidence and Survival by Major Ethnic Group, England, 2002-2006(link is external). 2009.

24. Health Organization, World. (2014). Global Status Report on Alcohol and Health, 2014; 232.
25. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control* 2010; 21:1213.
26. Yuan C, Bao Y, Wu C, et al. Prediagnostic Body Mass Index and Pancreatic Cancer Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(33):4229-4234. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7532.
27. Mota M, Popa S, Mitrea E, et al. Prevalence of Diabetes Mellitus and Prediabetes in the Adult Romanian Population: PREDATORR Study. *Journal of diabetes*. 8. 10.1111/1753-0407.12297.
28. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2453.
29. Olson SH, Xu Y, Herzog K, et al. Weight Loss, Diabetes, Fatigue, and Depression Preceding Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2016;45(7):986-991. doi:10.1097/MPA.0000000000000590.
30. Lee JH, Kim S, Park HY, et al. New-onset Diabetes Patients Need Pancreatic Cancer Screening? *J Clin Gastroenterol*. 2012 Aug; 46(7):e58-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e318238348c.
31. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1114–7.
32. Li S, Tian B. Acute pancreatitis in patients with pancreatic cancer: Timing of surgery and survival duration. Pezzilli. R, ed. *Medicine*. 2017;96(3):e5908. doi:10.1097/MD.0000000000005908.
33. Mujica VR, Barkin JS, Go VLW. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2000;21:329–32.
34. Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y. Acute pancreatitis as a possible indicator of pancreatic cancer: the importance of mass detection. *Intern Med* 2015;54:2109–14.
35. Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, Viborg Mortensen F. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology* 2018;154:1729–1736.
36. Tsai MJ, Liao KS, Shih PM, et al. Relapsed acute pancreatitis as the initial presentation of pancreatic cancer in a young man: a case report. *Kaohsiung J Med* 2010;26:448–55.
37. Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone Cristina R, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: a common predictor of malignant intestinal subtype. *Surgery* 2015;158:1219–25.
38. Minato Y, Kamisawa T, Tabata T, et al. Pancreatic cancer causing acute pancreatitis: a comparative study with cancer patients without pancreatitis and pancreatitis patients without cancer. *J Hepatobiliary Pancreat* 2013;20:628–33.
39. Satish Munigala, Fasiha Kanwal, Hong Xian, Jeffrey F. Scherrer, Banke Agarwal. Increased Risk of Pancreatic Adenocarcinoma After Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014; DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.033
40. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339-347. doi:10.1136/gutjnl-2012-303108.
41. Gheorghe L, Csiki Irma E, Iacob S, Gheorghe C. The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25:56–64. doi: 10.1097/MEG.0b013e328358b0bb.
42. Gheorghe L, Iacob S, Csiki Irma E. Prevalence of hepatitis C in Romania: Different from European rates? *Journal of hepatology*. 49. 661-2; author reply 663. 10.1016/j.jhep.2008.06.016.
43. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:7–33.

44. Ghaneh P, Song WL, Titman A, et al. PET-PANC: Multicentre prospective diagnostic accuracy and clinical value trial of FDG PET/CT in the diagnosis and management of suspected pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4008). Abstract available online at <http://meetinglibrary.asco.org/content/163707-176>.
45. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121:589.
46. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3:1335.
47. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and Prevention of Pancreatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 34 (5),2004,238-244.
48. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg* 1999; 188:658.
49. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:178.
50. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology* 2011; 11: 535-545. doi: 10.1159/000333308
51. Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 950-961. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181724ee7
52. Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, Tantau M, Dumitru E, Jinga M, Negreanu L, Mateescu B, Gheorghe L, Ciocirlan M, Cijevschi C, Constantinescu G, Dima S, Diculescu M. Ghidurile românești de diagnostic și tratament al insuficienței pancreatice exocrine. *J Gastrointestin Liver Dis*, March 2015 Vol. 24 No 1: 117-123.
53. Michael M, Garcia-Carbonero R, Weber MM, et al. The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Oncologist* 2017; 22:272.
54. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95:120.
55. Carrato et al, 2015. "A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs." DOI 10.1007/s12029-015-9724-1.
56. Yamamoto T, Yagi S, Kinoshita H, et al. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: A single-center retrospective analysis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2015;21(1):262-268. doi:10.3748/wjg.v21.i1.262.
57. Tas F, Sen F, Odabas H, Kilic L, Keskin S, Yildiz I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013 Oct;18(5):839-46. doi: 10.1007/s10147-012-0474-9.
58. Wasif N, Ko CY, Farrell J, et al. Impact of Tumor Grade on Prognosis in Pancreatic Cancer: Should We Include Grade in AJCC Staging? *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(9):2312-2320. doi:10.1245/s10434-010-1071-7.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate în reviste de specialitate

1. **Radu EC**, Saizu AI, Grigorescu RR, Croitoru AE, Gheorghe C. Metastatic neuroendocrine pancreatic tumor – Case report. Journal of Medicine and Life Vol. 11, Issue 1, January-March 2018, pp. 57-61. <http://www.medandlife.ro/index.php/current-issue/393-original-articles/1059-metastatic-neuroendocrine-pancreatic-tumor-case-report-pdf> Anexa 1.
2. **Elena Cristina Radu**, Raluca Roxana Grigorescu, Cristian Gheorghe. Clinical presentation, diagnostic workup and therapeutic approach for pancreatic cancer in a tertiary gastroenterology center. Research and Science Today Vol. 15, No. 1/2018, pp. 113-118. <https://www.rstjournal.com/mdocs-posts/15-elena-cristina-radu-raluca-roxana-grigorescu-and-cristian-gheorghe-clinical-presentation-diagnostic-workup-and-therapeutic-approach-for-pancreatic-cancer-in-a-tertiary-gastroenterology-center/> Anexa 2.
3. **Cristina Radu**, Cezar Stroescu, Dragoș Chiriță, Radu Poenaru, Adelina Birceanu. Surgical Treatment of a Mucinous Cystic Neoplasm in a Young Female Patient – A Case Report. Revista Chirurgia Vol. 113 No. 3/2018. <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.113.3.428> Anexa 3.
4. Ștefania Bunduc, Răzvan Iacob, Roxana Costache, Bianca Stoica, **Cristina Radu (corresponding author)**, Cristian Gheorghe. Pancreatic solid tumors in patients aged below 45 years – clinical presentation, risk factors and therapeutic options. Revista Chirurgia Vol. 113 No. 3/2018. <http://dx.doi.org/10.21614/chirurgia.113.3.403> Anexa 4.