



Presejanje posameznikov z visoko ogroženostjo za razvoj adenokarcinoma trebušne slinavke na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo interne klinike UKC Ljubljana

Screening of individuals at high risk of developing pancreatic adenocarcinoma at the Clinical Department of Gastroenterology University Medical Centre Ljubljana

Aleksandar Gavrić^{*1,2}, Aleš Vodenik¹, Jurij Hanžel^{1,2}, Jan Drnovšek^{1,2}, Samo Plut^{1,2}, Mateja Krajc^{2,3}, Borut Štabuc^{1,2}

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki Inštitut Ljubljana

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 1: 21–25

Ključne besede: Adenokarcinom trebušne slinavke, presejanje, EUZ, MRCP

Keywords: Pancreatic adenocarcinoma, screening, EUS, MRCP

IZVLEČEK

Adenokarcinom trebušne slinavke je eden smrtonosnejših karcinomov. Bolezen preredko odkrijemo v zgodnji fazi, ko je možnost ozdravitve najvišja. Bolezen je v zgodnji fazi najpogosteje klinično nema. Presejanje je možna rešitev za pogostejše odkritje karcinoma ali predrakavih sprememb v zgodnji fazi. Trenutno se presejanje priporoča posameznikom z visoko ogroženostjo za razvoj adenokarcinoma trebušne slinavke. To so posamezniki s patogenimi/verjetno patogenimi različicami v določenih genih in pozitivno družinsko anamnezo. V prispevku predstavimo merila za vključitev v presejanje in način presejanja za ade-

ABSTRACT

Pancreatic adenocarcinoma is one of the most lethal cancers. Survival rates remain low. The prevalence of early-stage disease, which is associated with the highest survival rate, is low. Most cases of early-stage disease are clinically silent, so screening could lead to increased detection of early cancers or precancerous lesions. At the moment, screening of individuals with an inherited increased lifetime risk of developing pancreatic adenocarcinoma may prove beneficial. We summarise the indications, intervals and modalities of pancreatic screening at the Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana.

*Aleksandar Gavrić, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: aleksandar.gavric@kelj.si

UVOD

Adenokarcinom trebušne slinavke je bolezen z zelo slabo prognozo. V 80 % primerov je odkrit v napredovalem stadiju, ko pacienti niso več kandidati za operativno zdravljenje in pri katerih 5-letno preživetje ne dosega niti 10 %. Približno 90 % primerov adenokarcinoma trebušne slinavke je sporadičnih, v 10 % je prisotno pojavljanje v družini, in približno pri 3 % primerov odkrijemo klinično pomembno patogeno različico/verjetno patogeno različico (PR/VPR) (1). Presejanje je smiselno izvajati pri posameznikih, pri katerih ogroženost za razvoj adenokarcinoma trebušne slinavke znaša 5–10 % (1). V splošni populaciji je ogroženost za razvoj adenokarcinoma trebušne slinavke ocenjena na približno 1 %, hkrati pa ne poznamo dovolj specifičnega in senzitivnega presejalnega testa, zato se populacijsko presejanje ne priporoča (2). Na kliničnem oddelku za gastroenterologijo interne klinike UKC Ljubljana (KOG, UKCLJ) poteka v sodelovanju z Onkološkim Inštitutom Ljubljana sledenje posameznikov z visoko ogroženostjo za razvoj adenokarcinoma trebušne slinavke v sklopu Ambulante za predrakave spremembe prebavne cevi in prebavil (**ambulanta APC**). Genetsko testiranje posameznikov s sumom na prisotnost katerega izmed znanih dednih sindromov za raka, v sklopu katerih se lahko bolj pogosto pojavlja tudi adenokarcinom trebušne slinavke poteka na Onkološkem Inštitutu Ljubljana že več kot dve desetletji (3).

V prispevku predstavljamo oddelčna priporočila za delo v APC ambulanti pri posameznikih z visoko ogroženostjo za razvoj adenokarcinoma trebušne slinavke.

KOGA VKLJUČITI V SLEDENJE – GENETSKA PREDISPOZICIJA IN DRUŽINSKA OBREMENJENOST

Tekla je obsežna 20-letna nemška prospektivna raziskava (4), katere cilj je bil ugotoviti diagnostični izku-

piček sledenja posameznikov z družinsko obremenitvijo z adenokarcinomom trebušne slinavke s klinično pomembno genetsko mutacijo in brez nje. Avtorji so zaključili, da je sledenje smiselno pri posameznikih z družinsko obremenitvijo in sočasno prisotnostjo zarodne PR/VPR. Rezultati 20-letnega sledenja, ki so ga avtorji definirali kot najdba pomembne predrakave spremembe na magnetnoresonančni holangiopankreatografiji (MRCP) in/ali endoskopskem ultrazvoku (EUS) je bil pri posameznikih z zarodno PR/VPR 13,5 % in le 0,8 % pri tistih z družinsko obremenitvijo, a brez prisotnih PR/VPR.

Pojavlja se vprašanje, ali na podlagi izsledkov te raziskave prenehati s presejanjem pri posameznikih s katero od pomembnih zarodnih PR/VPR in negativno družinsko anamnezo. Odgovor ni tako preprost. Morda je potrebno ugotoviti, pri kateri starosti vključiti te posameznike v program presejanja (5). V omenjeni raziskavi (4) je bila povprečna starost ob vključitvi v presejalni program 49 let. Upošteva dejstvo, da večina adenokarcinoma trebušne slinavke vznikne med 65–76 letom starosti, je potrebno razmisliti o pomiku starostne meje za vključitev v presejanje v tej skupini. Trenutno v APC ambulanti spremljamo posameznike z zarodno PR/VPR (**tabela 1.**) enega od naslednjih genov: *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *PALB2*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *STK11*, *PRSS1* in *TP53*. Pri posameznikih s PR/VPR gena *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *TP53* in *PALB2* ter pri tistih s sindromom Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*) je za napotitev v APC ambulanto oziroma za vključitev v program presejanja za adenokarcinom trebušne slinavke hkrati potrebno izpolnjevati kriterije družinske ogroženosti (**tabela 1.**) (6). Zadnje smernice NCCN iz leta 2025 (7) (*Iz angl. National Comprehensive Cancer Network*) sicer svetujejo presejanje vsem posameznikom z zarodno PV/VPR omenjenih genov, a bi takšno presejanje zasedlo kapacitete radioloških in gastroenteroloških ambulant in v praksi trenutno ni izvedljivo,

prav tako tovrstno presejanje glede učinkovitosti še ni podprto z dokazi. Tveganje za razvoj adenokarcinoma trebušne slinavke je najvišja pri posameznikih s hereditarnim pankreatitisom in znaša 40–75 % (8), s sindromom Peutz-Jeghers (11–36 %) (9) in pri nosilcih zarodnih PR/VPR v genu *CDKN2A* (17 %) (10). V teh skupinah bolnikov se presejanje priporoča ne glede na družinsko anamnezo raka trebušne slinavke. Genetsko testiranje poteka v ambulanti za onkološko klinično genetiko na Onkološkem Inštitutu Ljubljana (3). Klinični genetik nato na podlagi rezultata genetske analize, starosti in družinske anamneze bolnika napoti v APC ambulanto na KOGE UKCLJ (3).

KDAJ ZAČETI IN KONČATI S SLEDENJEM

Starost vključitve v program presejanja je odvisna od vrste zarodne PR/VPR in družinske anamneze – ključna sta podatka o starosti, pri kateri je zbolel najmlajši sorodnik, število zbolelih sorodnikov in sorodstvenega razmerja zbolelih sorodnikov (**tabela 1.**).

Paciente s PR/VPR v genih *BRC1*, *BRC2*, *ATM*, *PALB2*, *TP53* in *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* (sindrom Lynch) IN družinsko obremenitvijo (vsaj en sorodnik v 1. ali 2. sorodstvenem kolenu z adenokarcinomom trebušne slinavke) začnemo spremljati v 50. letu starosti oziroma 10 let prej kot je za adenokarcinomom zbolel najmlajši sorodnik. Paciente s PR/VPR v *CDKN2A* začnemo spremljati ne glede na družinsko obremenjenost v 40. letu starosti oz. 10 let prej kot je za karcinomom zbolel najmlajši sorodnik. Paciente s PR/VPR v genu *STK11* (sindrom Peutz-Jeghers) začnemo spremljati ne glede na družinsko obremenjenost v starosti 35 let ali 10 let prej kot je za karcinomom zbolel najmlajši sorodnik. Tudi pri posameznikih s hereditarnim pankreatitisom pričnemo s spremljanjem v starosti 40 let oziroma 20 let po prvi epizodi pankreatitisa (3).

Spremljanje je smiselno prekiniti, ko pacienti zaradi splošnega stanja, starosti in/ali pridruženih boleznih niso več kandidati za operativno zdravljenje in je tveganje za zaplete med in po kirurškem zdravljenju

previsoko. Zgornja starostna meja, pri kateri bi prenehali s sledenjem ni jasno določena, vendar se v literaturi s tega področja najpogosteje kot meja za prenehanje s presejanjem omenja starost 75 let. V APC ambulanti je 75 let kot zgornja meja določena arbitrarno in se ob izpolnjenih pogojih (splošno stanje telesne zmogljivosti, motiviranost preiskovancev) po presoji zdravnika pomakne navzgor. S presejanjem po 75. letu nadaljujemo pri posameznikih, ki jim odkrijemo fokalno lezijo v trebušni slinavki, imajo na novo diagnosticirano sladkorno bolezen, razširjen pankreatični vod ali na novo povišanje tumorskega označevalca CA 19-9 (11) in ocenjujemo, da stanje splošne zmogljivosti dopušča operacijo na trebušni slinavki. V primeru na novo diagnosticirane sladkorne bolezni pri posameznikih, ki so kandidati za presejanje v APC ambulanti s slikovnimi preiskavami pričnemo nemudoma, ne glede na starost ob postavitvi diagnoze sladkorne bolezni, saj je slednje lahko posledica zgodnjega adenokarcinoma trebušne slinavke.

KAKO SLEDITI IZBRANE PACIENTE

Ob prvem pregledu v APC ambulanti pacienta napotimo na EUZ (KOGE, UKC Ljubljana) in MRCP z MR trebušne slinavke (Klinični inštitut za radiologijo, UKC Ljubljana). Poleg osnovnih krvnih testov določimo še HbA1c ter glukozo v krvi (z namenom odkrivanja sladkorne bolezni je priporočljiv odvzem na tešče) in tumorski označevalec CA 19-9 (odvzem ob prvem pregledu za primerjavo morebitne dinamike v primeru odkritih pomembnih lezij na trebušni slinavki). Ob nadaljnjih kontrolah pacienta napotimo na MRCP + MR trebušne slinavke ali na EUZ enkrat na 12 mesecev. Pacienta na EUZ napotimo v primeru najdb v trebušni slinavki, ki terjajo verifikacijo s punkcijo (**tabela 2.**).

Paciente z novo odkritimi spremembami v trebušni slinavki obravnavamo na multidisciplinarnem konziliju za bolezni jeter in trebušne slinavke (HPB konzilij, UKC Ljubljana) (3, 12, 13).

Transabdominalni ultrazvok za presejanje zaradi slabe občutljivosti ni primeren. CT se zaradi ionizi-

rajočega sevanja kot metoda spremljanja ne priporoča, uporaben je za zamejitev ob najdbi sumljivi za adenokarcinom trebušne slinavke (14).

EUZ je v primerjavi z MRCP, preiskava z višjo občutljivostjo za solidne lezije < 30 mm, hkrati pa omogoča tudi punkcijo lezij. Po drugi strani je EUZ invazivna preiskava, za izvedbo katere je nemalokrat potrebna

Tabela 1. Pričetek presejanja za adenokarcinom trebušne slinavke glede na vrsto zarodne PR/VPR mutacije in družinsko obremenitev (3, 6, 12)

GEN	DRUŽINSKA OBREMNENJENOST KOT POGOJ	KDAJ ZAČETI S PRESEJANJEM
BRCA1, BRCA2	DA (Vsaj en sorodnik v 1. ali 2. kolenu z adenokarcinomom pankreasa)	50 let ali 10 let prej, kot je za adenokarcinomom pankreasa zbolel najmlajši sorodnik
ATM	DA (Vsaj en sorodnik v 1. ali 2. kolenu z adenokarcinomom pankreasa)	50 let ali 10 let prej, kot je za adenokarcinomom pankreasa zbolel najmlajši sorodnik
PALB2	DA (Vsaj en sorodnik v 1. ali 2. kolenu z adenokarcinomom pankreasa)	50 let ali 10 let prej, kot je za adenokarcinomom pankreasa zbolel najmlajši sorodnik
TP53	DA (Vsaj en sorodnik v 1. ali 2. kolenu z adenokarcinomom pankreasa)	50 let ali 10 let prej, kot je za adenokarcinomom pankreasa zbolel najmlajši sorodnik
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (Sindrom Lynch)	DA (Vsaj en sorodnik v 1. ali 2. kolenu z adenokarcinomom pankreasa)	50 let ali 10 let prej, kot je za adenokarcinomom pankreasa zbolel najmlajši sorodnik
CDKN2A	NE - Ne glede na družinsko obremenjenost	40 let ali 10 let prej, kot je za adenokarcinomom pankreasa zbolel najmlajši sorodnik
STK11 (Sindrom Peutz-Jeghers)	NE - Ne glede na družinsko obremenjenost	35 let ali 10 let prej, kot je za adenokarcinomom trebušne slinavke zbolel najmlajši sorodnik
PRSS1 (hereditarni pankreatitis)	NE - Ne glede na družinsko obremenjenost	40 let oziroma 20 let po prvem pankreatitisu

Pri posameznikih, ki ustrezajo pogojem za vključitev v presejanje na podlagi tabele 1. pričnemo v primeru na novo diagnosticirane sladkorne bolezni s presejanjem v starosti ob postavitvi diagnoze sladkorne bolezni.

Tabela 2. Protokol presejanja za adenokarcinom trebušne slinavke v APC ambulantni, KOGE, UKCLJ (3, 6, 12)

MRCP + MR trebušne slinavke	EUZ	HbA1c, CA 19-9*, serumska glukoza (preferenčno na tešče)
- Ob prvem ambulantnem obisku. - Nadaljnje kontrole enkrat na 12 mesecev (ali EUZ)	- Ob prvem ambulantnem obisku - Nadaljnje kontrole z EUZ enkrat na 12 mesecev (ali MRCP + MR) - Ob pomembnih najdbah na MRCP, ki terjajo punkcijo	Ob vsakem ambulantnem obisku *Med prvim obiskom, nato v primeru najdb na trebušni slinavki
- V primeru najdb zaskrbljujočih sprememb* na trebušni slinavki ponovimo ali MRCP+MR ali EUZ čez 3 do 6 mesecev	- V primeru najdb zaskrbljujočih sprememb* na trebušni slinavki ponovimo ali MRCP+MR ali EUZ čez 3 do 6 mesecev	

*Glej poglavje »Katere predrakave spremembe so diagnostični cilj presejanja«

sedacija. Za kakovostno izvedbo je potreben izkušen endoskopist. MRCP je bolj občutljiva za cistične spremembe. Pomanjkljivost MRCP je nezmožnost izvedbe pri posameznikih s klavstrofobijo in kovinskimi vsadki. Obstoječe smernice (2, 12, 15, 16) ne dajejo prednosti eni ali drugi preiskovalni metodi, svetujejo prepletajočo se uporabo obeh metod. V vsakdanjem kliničnem delu na delo vplivata tudi razpoložljivost ustrezno usposobljenih kadrov (abdominalni radiolog in EUZ endoskopist) ter čakalne vrste za izvedbo MRCP in EUZ zaradi drugih indikacij. Zato se obe metodi uporabljata izmenjaje.

KATERE PREDRAKAVE SPREMEMBE SO DIAGNOSTIČNI CILJ PRESEJANJA

Cilj presejalnega programa pri posameznikih z visoko ogroženostjo za razvoj adenokarcinoma trebušne slinavke je odkrivanje adenokarcinoma trebušne slinavke v zgodnjem stadiju (stadij I) in predrakavih sprememb z displazijo visoke stopnje. To so mucinozne cistične neoplazme (MCN) z displazijo visoke stopnje, intraduktalne papilarne mucinozne neoplazme (IPMN) ter pankreatična intraepitelna neoplazma (PanIN) z visoko stopnjo displazije. Medtem, ko je morfološka opredelitev MCN in IPMN s slikovnimi preiskavami relativno lahko izvedljiva, je diagnostika PanIN zahtevna, saj slednje pogosto na MRCP in/ali EUZ niso vidne (6). Kadar odkrijemo solidne lezije pacienta napotimo še na CT trebušnih organov s kontrastom.

V primeru zaskrbljujočih najdb, kot so novo odkrita cista velikosti vsaj 3 mm, razširjen pankreatični vod 5–9 mm, prisotnost muralnega nodula ali solidne komponente ali zadebelitve stene ciste, na novo opisana limfadenopatija, rast ciste za vsaj 5 mm od zadnje kontrole in porast tumorskega označevalca CA 19-9 ponovimo MRCP ali EUZ čez 3 do 6 mesecev. Odločitev glede EUZ vodene punkcije sprejemamo na HPB konziliju ali po posvetu s KOGE specialisti.

Kratice

Ambulanta APC - ambulanta za predrakave spremembe prebavne cevi in prebavil KOGE UKCLJ

PR/VPR - patogena različica/verjetna patogena različica mutacije določenega gena

Literatura

1. García García de Paredes, A., Martínez Moneo, E., Lariño-Noia, J. & Earl, J. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals. *Rev Esp Enferm Dig* 116, 519–522 (2024).
2. Goggins, M. et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 69, 7–17 (2020).
3. dLib.si - Klinična pot presejanja oseb z visoko ogroženostjo za razvoj raka trebušne slinavke. <https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-FJC0FZ69> [pridobljeno 5. 10. 2024]
4. Maurer, E. et al. Pancreatic cancer screening is effective in individuals at risk with predisposing germline gene variants, but not in gene variant-negative familial pancreatic cancer families. *United European Gastroenterol J* 12, 1211–1221 (2024).
5. Bruno, M. J. Selection of individuals who may benefit from pancreatic cancer surveillance. *United European Gastroenterol J* 12, 1342–1343 (2024).
6. Meziani, J., Fuhler, G. M., Bruno, M. J., Cahen, D. L. & Overbeek, K. A. Pancreatic Cancer Screening: A Narrative Review. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy* 26, 323–334 (2024).
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 3. 2024 [spletna stran na internetu] [pridobljeno 5. 10. 2024]. Dostopno na: <https://www.nccn.org/guidelines/>.
8. Howes, N. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2, 252–261 (2004).
9. Korsse, S. E. et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet* 50, 59–64 (2013).
10. Ibrahim, I. et al. Risk of multiple pancreatic cancers in CDKN2A-p16-Leiden mutation carriers. *Eur J Hum Genet* 26, 1227–1229 (2018).
11. Overbeek, K. A. et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut* 71, 1152–1160 (2022).
12. Daly, M. B. et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 21, 1000–1010 (2023).
13. Săftoiu, A. et al. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 52, 293–304 (2020).
14. Bipat, S. et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 29, 438–445 (2005).
15. Syngal, S. et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 110, 223–262; quiz 263 (2015).
16. Aslanian, H. R., Lee, J. H. & Canto, M. I. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* 159, 358–362 (2020).