

Karzinomentstehung bei (Hereditärer) Pankreatitis – (neue medikamentöse Therapieoptionen)



Update on autoimmune diseases of the liver and pancreas

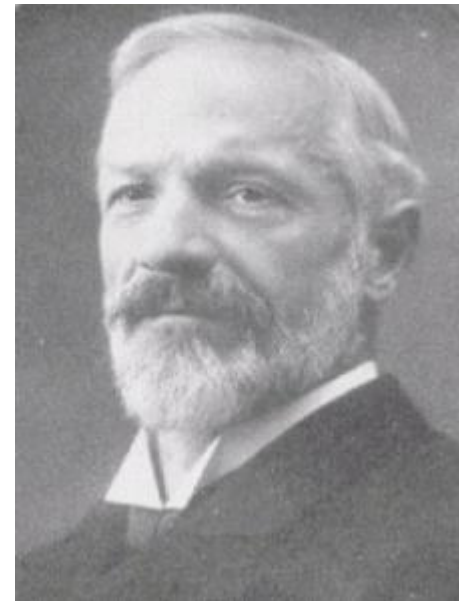
DGVS, 2017, 14.09.2017

Prof. Dr. rer. med. Alexander Kleger

Hans Chiari (*1851-†1916)

"...eine herdweise Nekrose des Pankreas durch Autodigestion entstehen könne, an die sich eine reactive Pancreatitis interstitialis chronica anschliesst..."

Über Selbstverdauung des menschlichen Pankreas.
Hans Chiari, Zeitschrift für Heilkunde 1896;17:69-96



Diagnose des Karzinoms

Klinik

Pathophy-
sio

Prognose
und Zahlen

Chemoprä-
vention

Biomarker

Fortschritt der Chronischen Pankreatitis

Chronische Pankreatitis: Definition und Epidemiologie

- Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, bei der durch rezidivierende Entzündungsschübe das Pankreasparenchym durch fibrotisches Bindegewebe ersetzt wird
- Fortschreitender Verlust der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion
- Weltweit wird die Inzidenz zwischen 1,6 – 23/100 000 mit steigender Prävalenz, abhängig vom C2 Konsum
- Letalität infolge einer chronischen Pankreatitis wird bei einer mittleren Beobachtungszeit von 6,3 – 9,8 Jahren mit 12,8 – 19,8 % angegeben
- 33 % der Patienten können ihren erlernten Beruf nicht mehr ausüben

- heftige Oberbauchschmerzen nahrungsun-, abhängig
- Gewichtsverlust: schmerzbedingte Nahrungsverminderung
Diarrhoe/Steatorrhoe bei exokriner Pankreasinsuffizienz
- Endokrine Insuffizienz stellt sich erst nach mehreren Jahren ein
- Ikterus durch Pseudozyste und entzündlich geschwollener Pankreaskopf

Symptomfrequenz:

- | | |
|------------------------------|------------|
| ■ rez. Schmerzattacken | 90 - 95 % |
| ■ Dauer >12 h | 95 - 100 % |
| ■ Ikterus bei Schmerzattacke | 30 - 35 % |
| ■ Gewichtsverlust | 80 - 90 % |
| ■ Steatorrhoe | 60 - 80 % |
| ■ Diabetes mellitus | 60 - 70 % |
| ■ Meteorismus | 35 - 40 % |
| ■ Ulcera ventriculi/duodeni | ~ 20 % |



- **ca. 50 – 84 %**
- KEIN linearer Zusammenhang zwischen Menge und Dauer des Alkoholabusus
- Vielmehr logarithmischer Zusammenhang
- Minimum von 80 g Alkohol pro Tag über einen Zeitraum von 6 –12 Jahren, aber keine klassische Schwelle
- Art des konsumierten Alkohols hat keinen Einfluss
- Prävalenz der CP korreliert mit der Menge des Alkoholkonsums in der Gesellschaft
- Kein Mengenunterschied zwischen CP und Leberzirrhose

- zweithäufigste Gruppe mit **bis zu 28 %**
- in bis zu 45 % genetische (Suszeptibilitäts-)Faktoren
- 25–30% molekulare Veränderungen im CFTR-Gen, im Vergleich zu ca.15% in der gesunden Bevölkerung

Diagnose des Karzinoms

Klinik

Pathophy-
sio

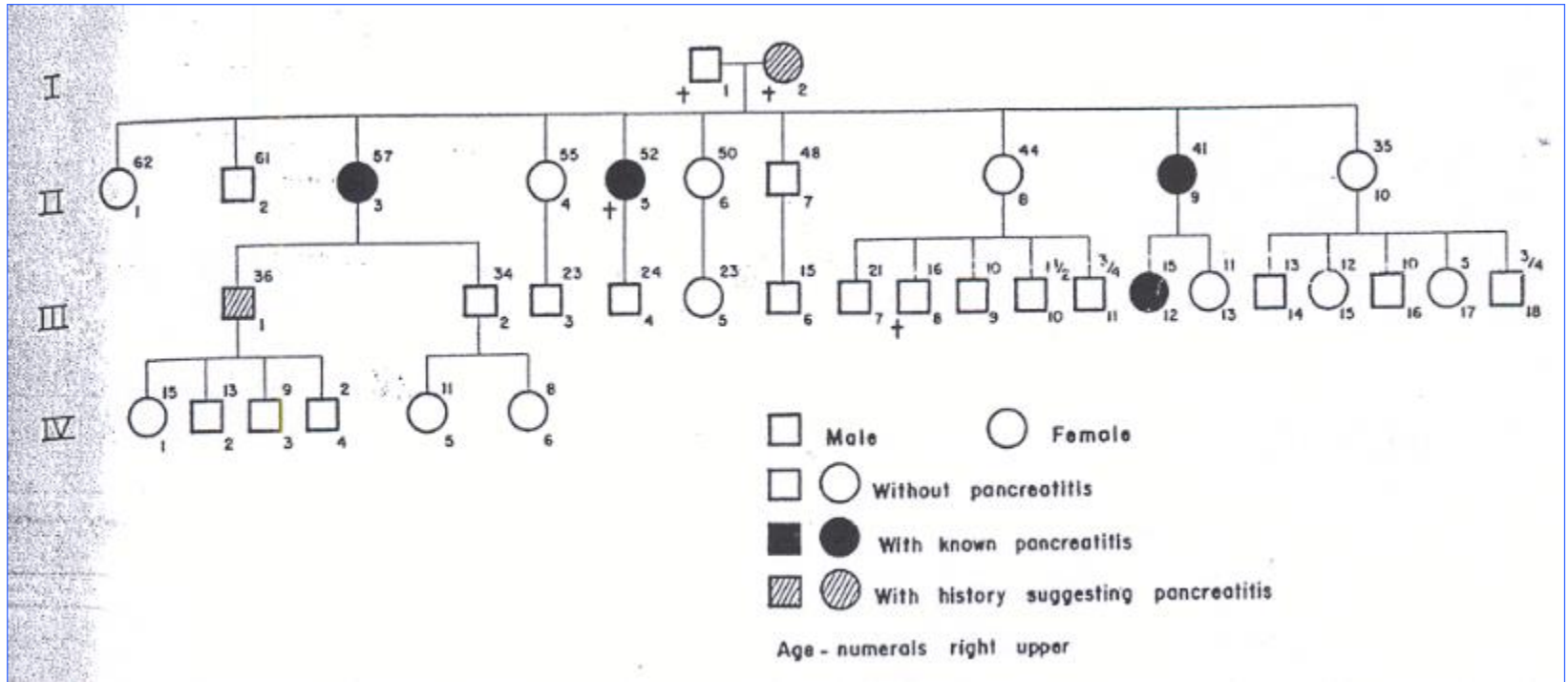
Prognose
und Zahlen

Chemoprä-
vention

Biomarker

Fortschritt der Chronischen Pankreatitis

Familiäre Pankreatitis



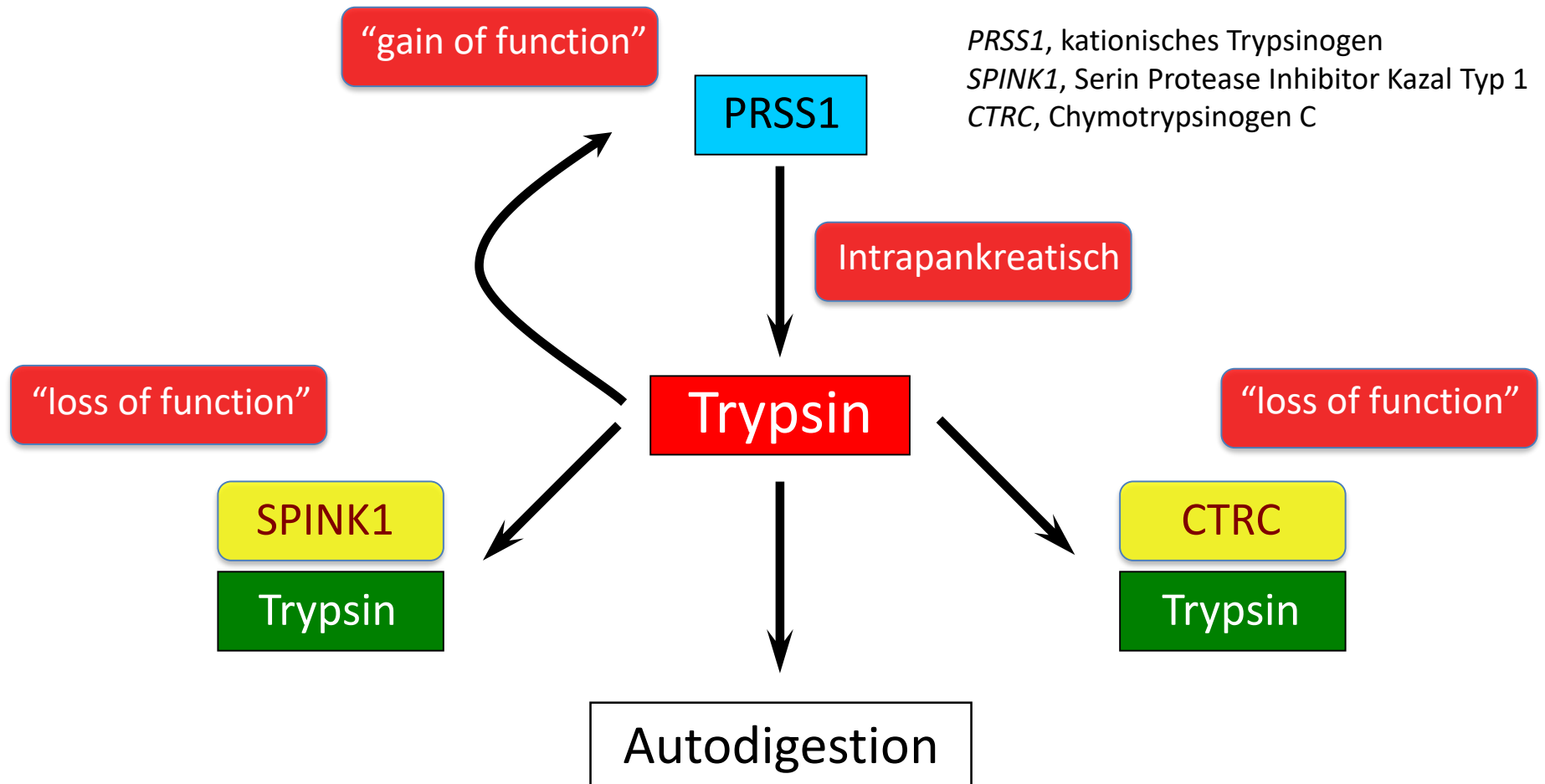
Familiäre (hereditäre) chronische Pankreatitis

- **Zwei** erstgradige Verwandte oder **≥drei** zweitgradige Verwandte (>2 Generationen) mit einer CP (RAP)
- Genetische Veränderungen:
 - *PRSS1* (p.R122H, p.N29I, p.R122C) (50-60%?)
 - *SPINK1* (p.N34S?) (selten)
 - *CPA1* (p.N256K?) (~10%?)
 - (noch) keine

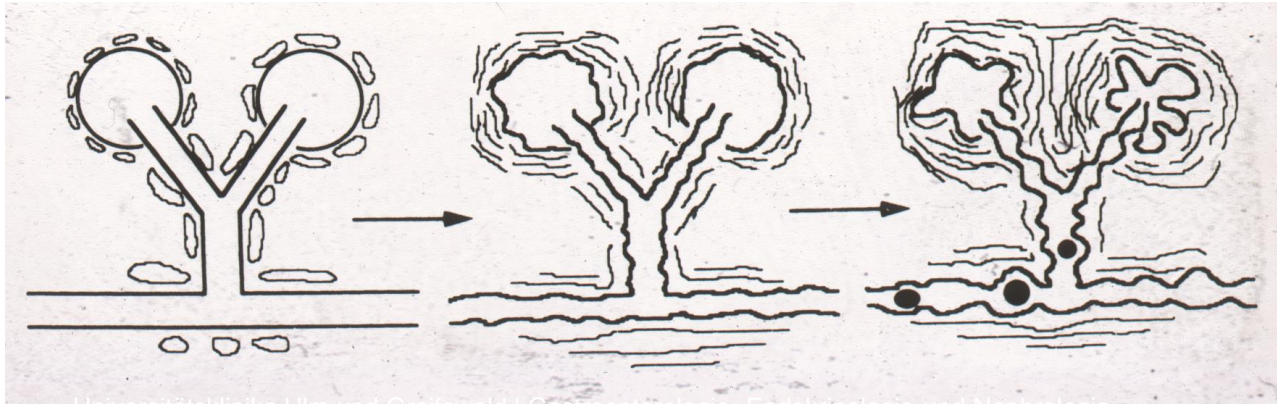
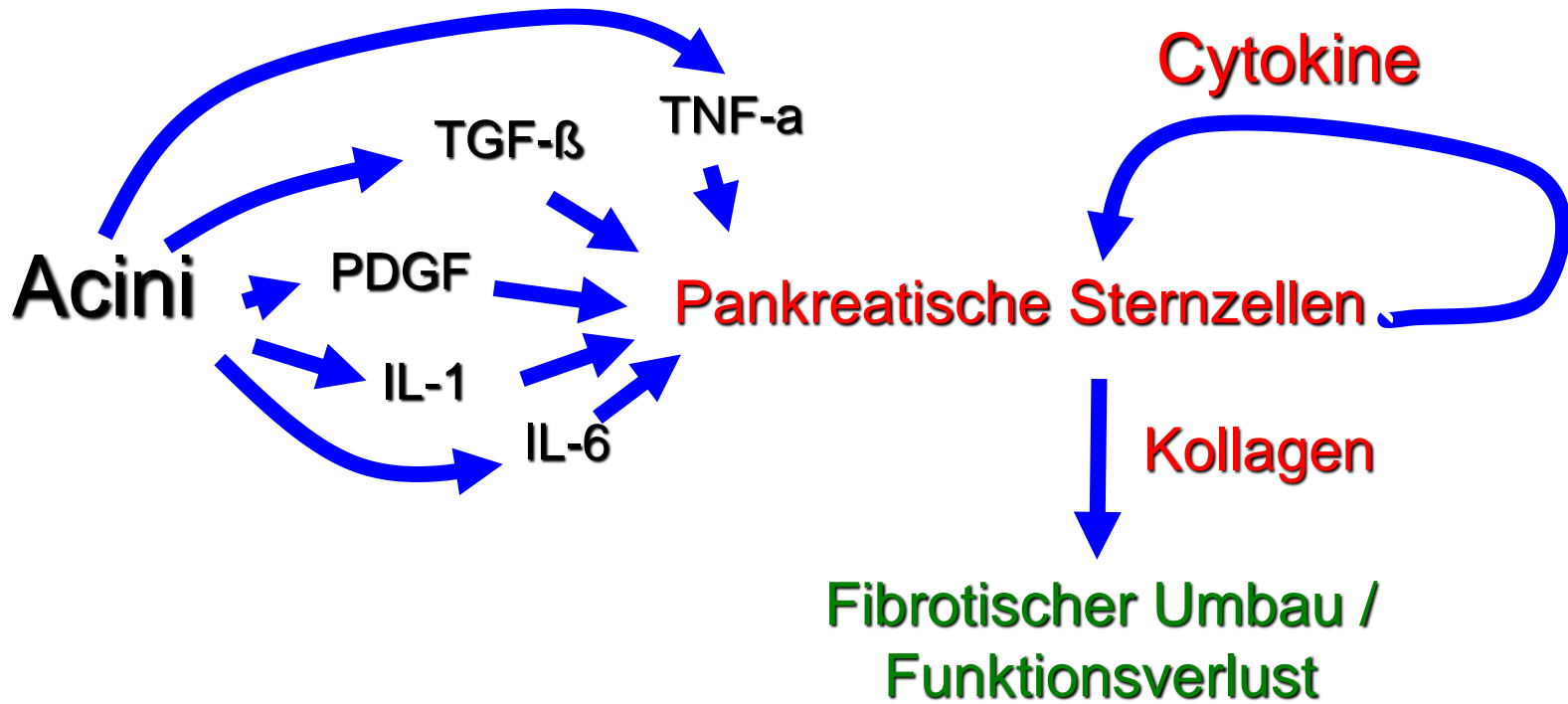
Ätiologie der chronischen Pankreatitis – Hereditäre Pankreatitis

- **1 – 4 % der CP Patienten**
- **Häufigste Ursache im Kindesalter**
- Die Prävalenz der hereditären Pankreatitis beträgt 0,3 / 100 000
- kationischen Trypsinogen-Gen (R122H, N29I)
 - Penetranz von bis zu 80 %
 - autosomal dominanten Erbgang
 - 66 % der Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben eine Mutation im PRSS1-Gen
- N34S-Mutation im Serinprotease-Inhibitor, Kazal-Typ-1(SPINK1)-Gen
 - OR von 15
- Seltener Ursachen: CFTR, Chymotrypsin Mutationen

Chronische Pankreatitis (CP) – Genetische Assoziationen



Pathophysiologie



Diagnose des Karzinoms

Klinik

Pathophy-
sio

Prognose
und Zahlen

Chemoprä-
vention

Biomarker

Fortschritt der Chronischen Pankreatitis

Überlebensrate und Einflussfaktoren bei CP allgemein

- 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 70 %, die 20-Jahres-Überlebensrate 45 % im Vergleich zu 93 % und 65 % in einer altersadjustierten Kohorte
- Negativer Einfluss auf die Prognose der Erkrankung
 - Fortgesetzter Alkoholabusus: Hazard Ratio von 1,6
 - Rauchen: Hazard Ratio von 1,4
 - Gleichzeitig Leberzirrhose: Hazard Ratio von 2,5

Rauchen beschleunigt dramatisch den CP Fortschritt

- Rauchen führt zu einer raschen Exazerbation des pankreatischen Schmerzes und zu Kalzifikationen
- Eine Arbeit suggeriert:
 - Patienten ab 21 – 35 pack years OHNE Alkoholanamnese haben ein erhöhtes Risiko für eine chronische Pankreatitis haben ($p < 0,05$, Odds Ratio, OR, 3,26)



Rauchen per se ist eine Risikofaktor für eine CP und wird durch Alkohol potenziert

Table 4. Multivariable Logistic Regression Findings for the Association of Smoking With CP Stratified by Drinking Categories^a

Characteristic	Drinking Category ^b			
	Abstainer	Light	Moderate	Heavy or Very Heavy ^c
	Smoking Measured in Pack-years			
Controls, No. (%)	145 (81.4)	174 (84.9)	132 (86.3)	104 (81.9)
CP, No. (%)	92 (74.2)	79 (78.2)	89 (82.4)	156 (76.8)
Smoking, pk-y				
Never	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
<12	0.81 (0.31-2.15)	1.51 (0.71-3.21)	1.87 (0.82-4.28)	3.13 (1.25-7.88) ^d
12-35	3.26 (1.23-8.67) ^d	2.31 (1.10-4.85) ^d	2.17 (0.96-4.90)	4.47 (1.93-10.34) ^e
>35	2.35 (0.71-7.78)	3.27 (1.26-8.49) ^d	7.59 (2.93-19.63) ^e	13.41 (5.23-34.4) ^e
	Smoking Measured in Packs per Day			
Controls, No. (%)	151 (84.8)	186 (90.7)	139 (90.8)	114 (89.7)
CP, No. (%)	97 (78.2)	83 (82.2)	93 (86.1)	169 (83.3)
Smoking, packs per day				
Never	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
<1	1.96 (0.92-4.19)	1.31 (0.68-2.55)	2.14 (1.00-4.57)	4.50 (1.97-10.27) ^e
≥1	1.50 (0.68-3.35)	3.23 (1.63-6.39) ^f	3.20 (1.54-6.65) ^f	5.97 (2.73-13.04) ^e

Abbreviations: CP, chronic pancreatitis; pk-y, pack-years.

^a Unless otherwise indicated, data are reported as odds ratios (95% confidence intervals). Models are adjusted for age, sex, and maximum body mass index.

^b No significant main effect was seen for the interaction term between drinking categories and smoking categories in the model containing all drinking categories. Stratified analyses were performed to assess for trends.

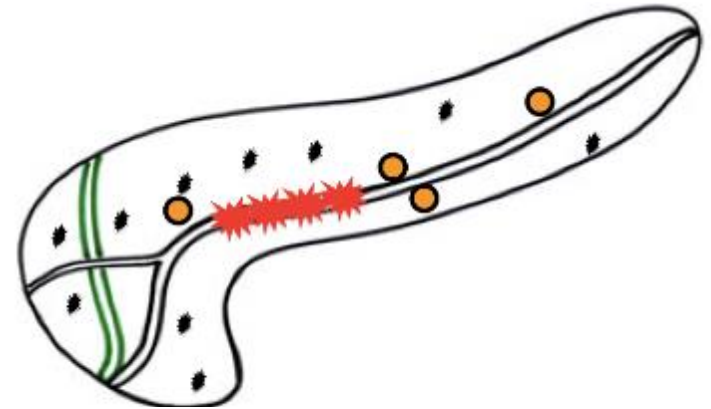
^c Separate models for heavy and very heavy drinking showed stronger association for smoking (higher odds ratios) for very heavy drinkers, but the confidence intervals were large, reflecting small sample size.

^d $P < .05$.

^e $P < .001$.

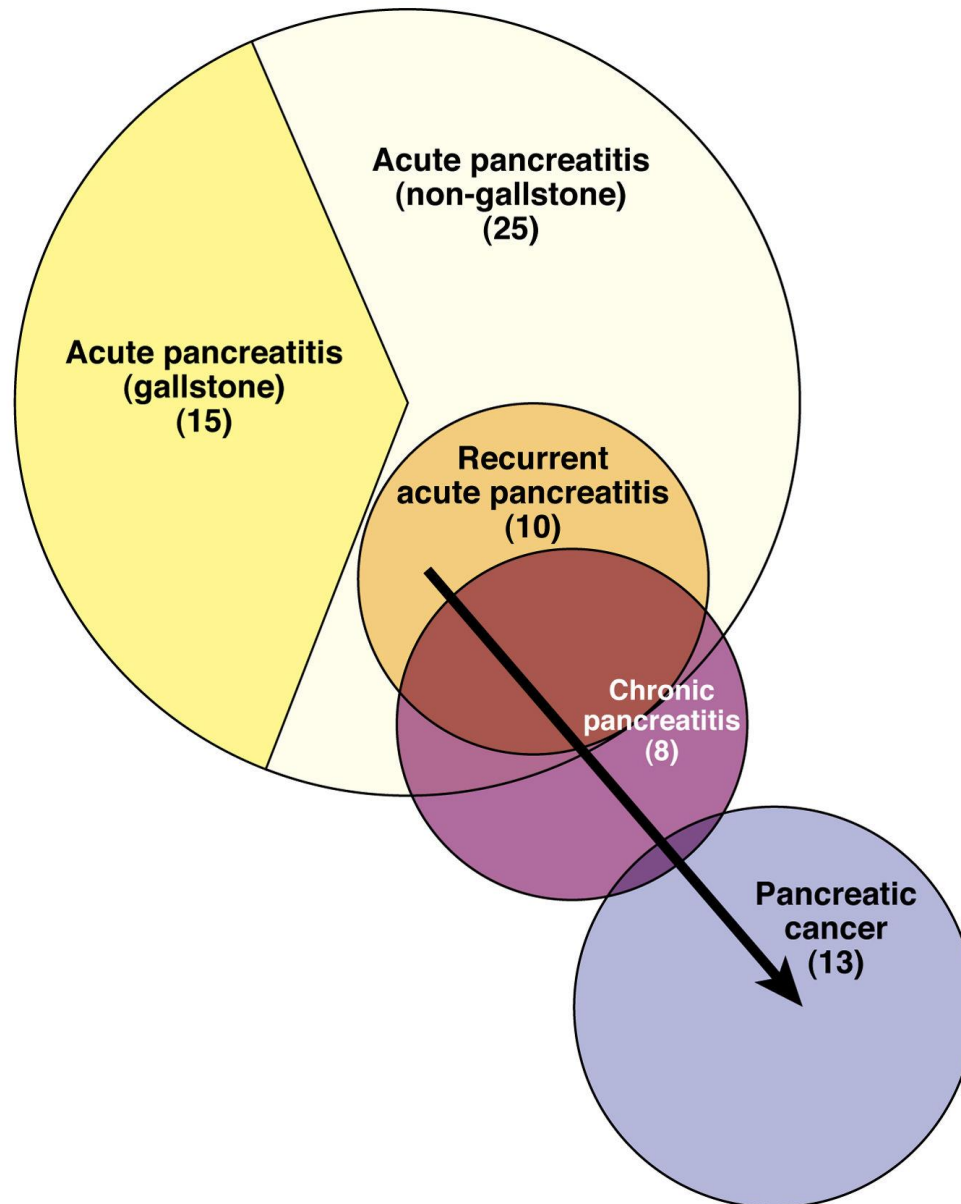
^f $P < .01$.

Screening sinnvoll? – Vergleich zum familiären Pankreas-Ca



● -IPMN ★ -PanIN1/2-lesions ★ - PanIN3

Inzidenzraten der verschiedenen Pankreaserkrankungen und deren Zusammenhänge





Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016;14:738-746

PANCREAS, BILIARY TRACT, AND LIVER

Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis



Kohortenstudie mit 669 Patienten mit 57 Monaten mittlerem Follow up

Usama Ahmed Ali,^{*,‡} Yama Issa,^{*} Julia C. Hagenaars,[‡] Olaf J. Bakker,[‡] Harry van Goor,[§] Vincent B. Nieuwenhuijs,^{||} Thomas L. Bollen,^{||} Bert van Ramshorst,[#] Ben J. Witteman,^{**} Menno A. Brink,^{‡‡} Alexander F. Schaapherder,^{§§} Cornelis H. Dejong,^{|||} B. W. Marcel Spanier,^{|||} Joos Heisterkamp,^{##} Erwin van der Harst,^{***} Casper H. van Eijck,⁺⁺⁺ Marc G. Besselink,^{*} Hein G. Gooszen,^{§§§} Hjalmar C. van Santvoort,^{*} and Marja A. Boermeester,^{*} for the Dutch Pancreatitis Study Group

Recurrent	Chronic with RP	Chronic without RP
Idiopathic (OR 2,5)	Alcoholic (OR 4,85)	Alcoholic (OR 4,22)
Smoking (OR 2,77)		Smoking (OR 2,9)
Necrotizing (OR 2,53)	Necrotizing (OR 8,78)	Necrotizing (OR 6,65)
Apache II score (OR 0.91)		
	Recurrent pancreatitis (OR 2,9)	

Rezidivierende akute Pankreatitis

- 1 von 5 mit AP entwickelt eine rAP
- 2 von 5 Rauchern mit AP entwickelt eine rAP
- 1 von 2 Rauchern mit nicht biliärer AP entwickelt rAP

Chronische Pankreatitis

- 2 von 25 mit AP entwickeln eine CP
- 7 von 10 mit rAP entwickeln eine CP
- 1 von 5 Rauchern mit AP entwickeln eine CP
- 3 von 10 Rauchern mit nicht biliärer AP entwickeln CP

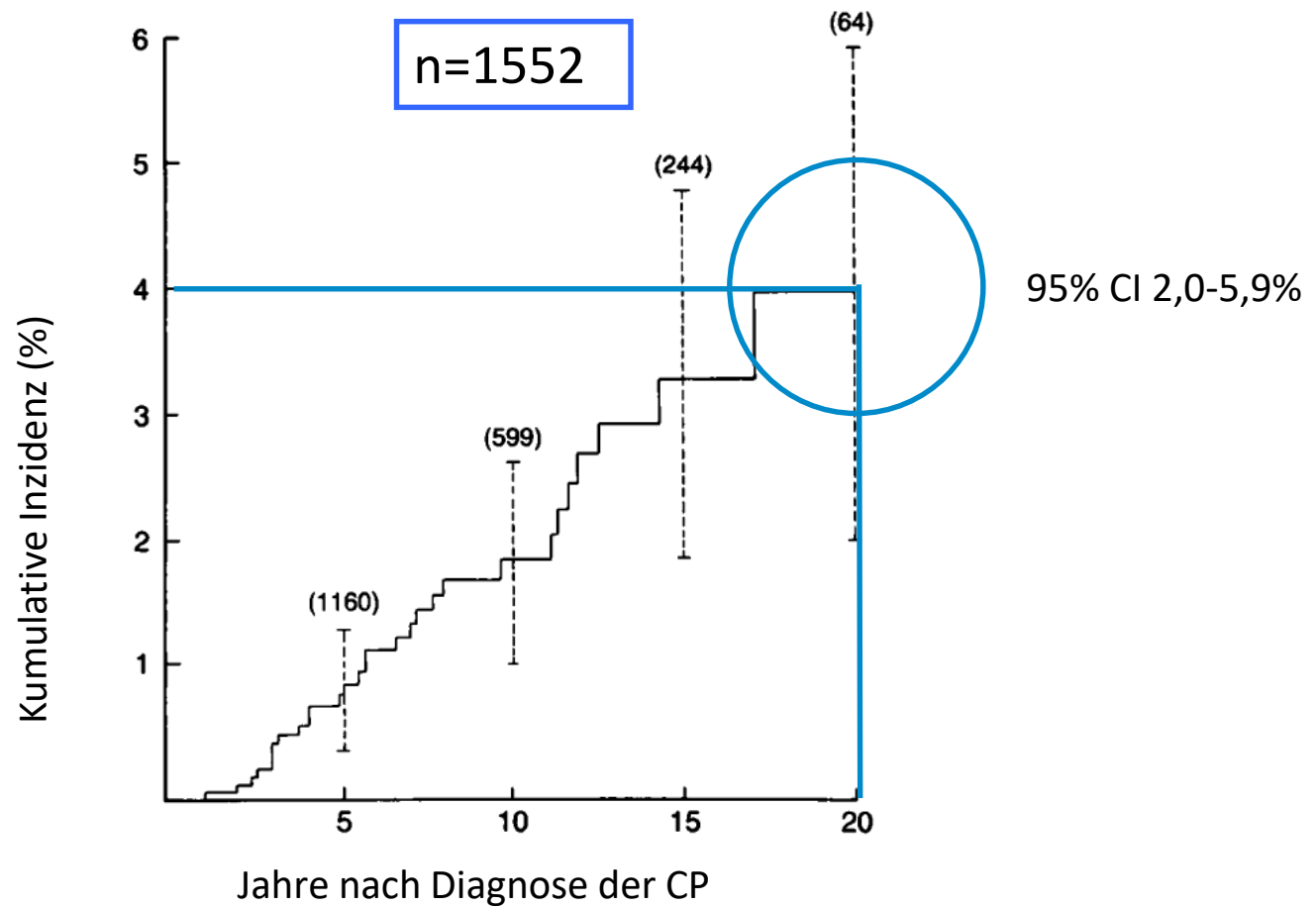
Leicht/moderat erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom bei chronischer Pankreatitis

- Einschluß von 2015 Patienten mit CP (gesamt)
- 29/1552 (1,9%) Patienten mit Pankreaskarzinom (Follow-up > 2 Jahre)
- erwartete Anzahl (statistisch): 1,76
- Standardized incidence ratio: 16,5 (95% CI 11,1-23,7)
- Follow-up: Median 7,4 +/- 6,2 Jahre

➔ erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko bei chronischer Pankreatitis

Pankreaskarzinom – CP

-> nahezu linearer Zusammenhang mit Zeit



Pankreaskarzinom - CP

- Schweden: - 46/7956 (0,6%) vs. 21 erwartet; SIR 2,2 (95% CI 1,6-2,9)
 - Risiko höher bei > 1 Schub der Pankreatitis
 - geringeres Risiko als bisher angenommen?
- Italien: - 362 Pat. mit Pankreaskarzinom, davon 24 Pankreatitis
 - 24/362 (6,6%) vs. 18/1408 (1,3%) Kontrollen
 - Relatives Risiko 5,7 (95% CI 2,9-11,4)
 - Risiko doch höher?

Stellt eine akute Pankreatitis ein Risiko dar ?

Nein nur die chronische Pankreatitis

TABLE 2. Follow-up Time

	Total Cohort (n = 731)
Survival, n (%), d	
Total	600 (82)
First 90 days	670 (92)
Follow-up time, median (IQR), mo	
Total	55 (45–64)
Survivors first 90 days	56 (47–64)
Follow-up time in person-years, median (IQR)	
Total	3081.8
Survivors first 90 days	3079.5
Patients developing chronic pancreatitis	222.9
Patients not developing chronic pancreatitis	2858.8

Karzinomentstehung:

- 51 von 731 mit akuter entwickeln chronische Pankreatitis
- 3 von 680 Patienten mit akuter Pankreatitis
- 2 von 51 mit chronischer Pankreatitis

TABLE 4. Risk of Pancreatic Cancer

Acute Pancreatitis, Not Diagnosed With Chronic Pancreatitis (n = 680), n (%)	Acute Pancreatitis, Diagnosed With Chronic Pancreatitis (n = 51), n (%)	Risk		Incidence	
		Ratio (95% CI)	<i>P</i>	Rate Ratio (95% CI)	<i>P</i>
3 (0.4)	2 (3.9)	8.9 (1.5–52.0)	0.0036	8.6 (0.7–74.6)	0.049

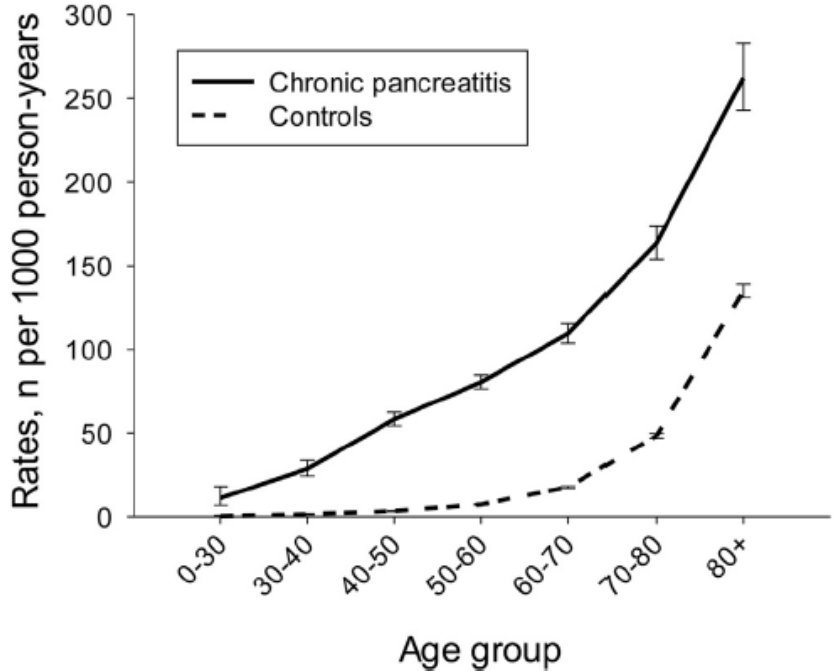
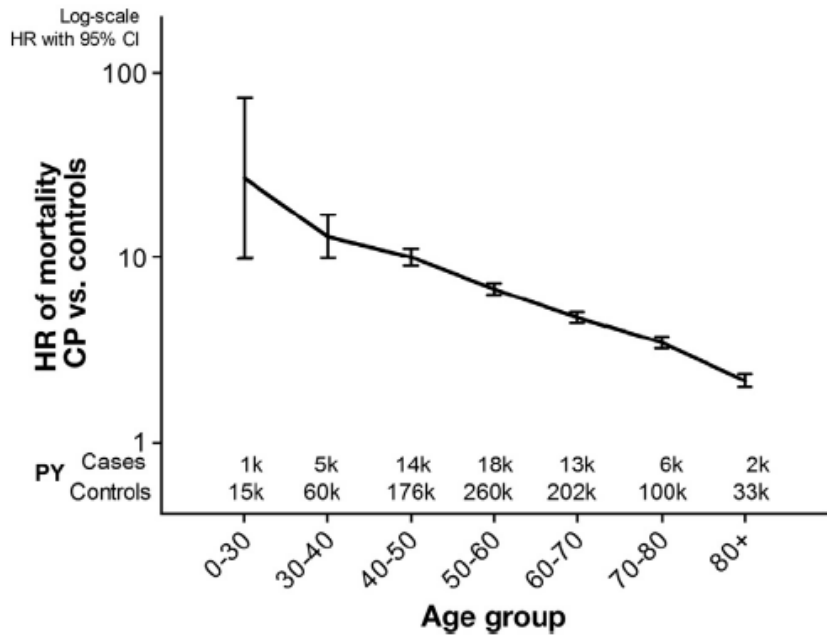
Tod, Malignome und Komorbiditäten bei CP

- Retrospektive Kohortenstudie (1995-2010)
 - 11 972 CP Patienten (71 814 Personenjahre),
 - 119 720 Kontrollen (917 436 Personenjahre)
- - 46% der Pat. verstarben vs. 13% der Kon. (HR 5,0, 95% CI 4,8-5,2)
- - Tod d. Malignom: 10,2% Pat. vs. 3,3% Kon. (HR 6,9, 95% CI 7,5-11,8)

Table 1. Baseline Characteristics of Cases and Controls

	CP	Controls
N	11,972	119,720
Women, %	33.5	33.5
Age at entry, mean (SD), y	54.5 (14)	54.5 (14)
Deceased, n (%)	5560 (46)	15,528 (13)
Age at death, mean (SD), y	63.8 (13)	73.1 (12)
Socioeconomic status, %		
Working	28	58
Unemployed	14	7
Retired	58	35
Charlson index, median (Q1–Q3)	2 (1–5)	0 (0–1)
0	22%	62%
1–2	34%	25%
>2	44%	13%

Zeitpunkt der Pankreatitis entscheidend für Konsequenzen



Krebsentstehung bei CP

Cancer site	CP cases	Controls	CP vs controls ^a		Alcoholic vs nonalcoholic CP ^a	
			HR	95% CI	HR	95% CI
Person-years	68,245	888,573				
Any cancer, N	1622	9488				
Any cancer, %	13.6	7.9	1.2	1.1-1.3	0.9	0.8-1.0
Esophagus	0.46	0.21	1.4	1.0-1.9	1.4	0.8-2.5
Stomach	0.33	0.21	1.0	0.7-1.5	0.9	0.5-1.7
Small intestine	0.09	0.03	2.9	1.4-6.1	0.9	0.3-2.9
Colon	0.82	0.83	0.6	0.5-0.8	0.8	0.5-1.2
Liver	0.38	0.08	2.0	1.3-3.1	1.1	0.5-2.1
Pancreas	4.26	0.24	6.9	5.6-8.6	0.7	0.5-1.0
Lungs	1.00	0.44	1.5	1.2-1.8	0.7	0.5-1.0
Hematologic	1.00	0.79	0.9	0.7-1.1	0.5	0.3-0.7
Melanoma	0.23	0.35	0.6	0.4-0.9	0.4	0.2-0.9

Insgesamt mehr Malignome,
Vorallem aber Pankreas

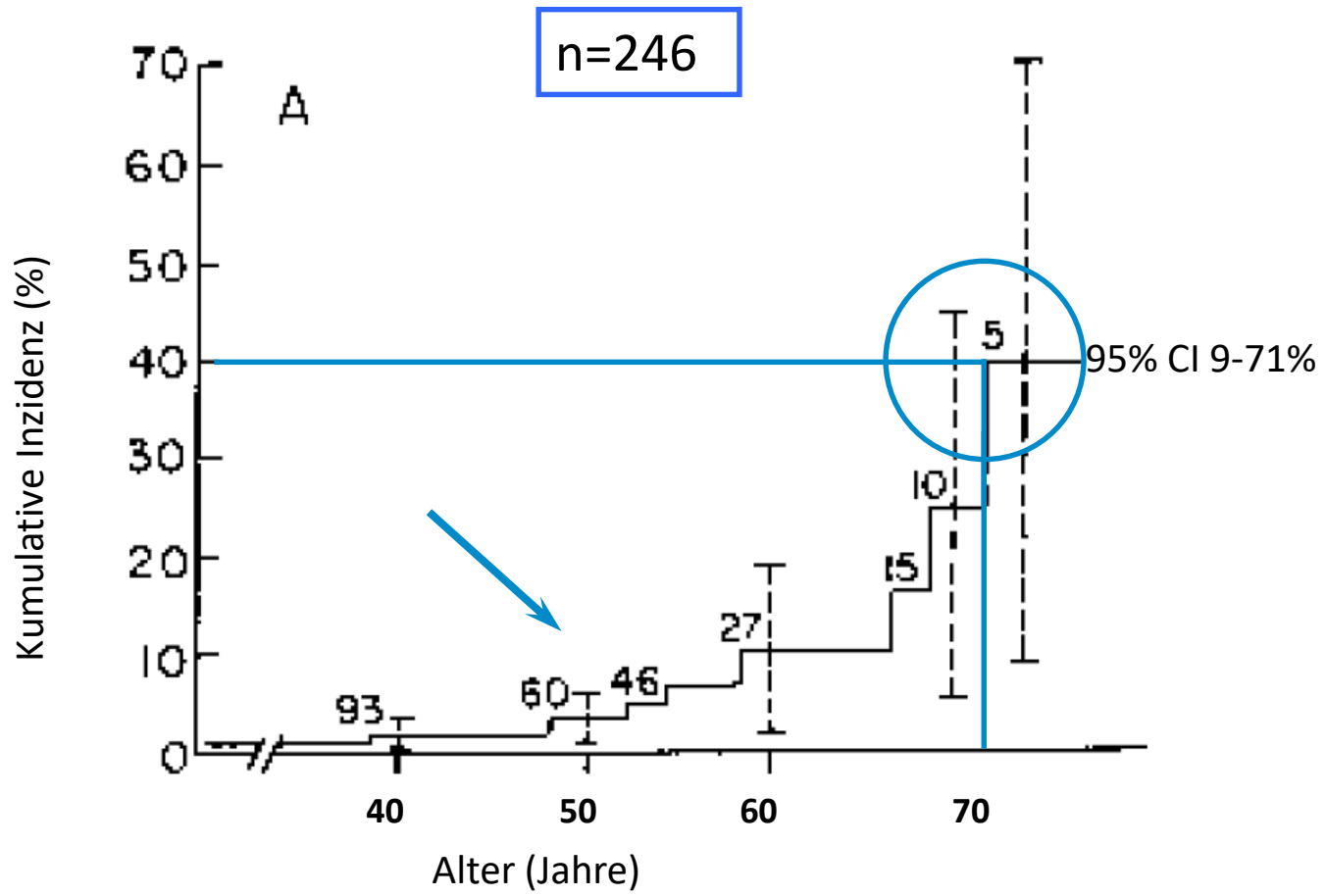
Ursache der CP sekundär

Pankreaskarzinome bei hereditärer Pankreatitis

- Einschluß von 246 Patienten mit hereditärer CP (Genetik bek. n=30)
- 8531 Personen-Jahre als Beobachtungszeitraum
- 8/246 (3,3%) Patienten mit Pankreaskarzinom
- erwartete Anzahl (statistisch): 0,15
- Standardized incidence ratio (SIR): 53 (95% CI 23-105)

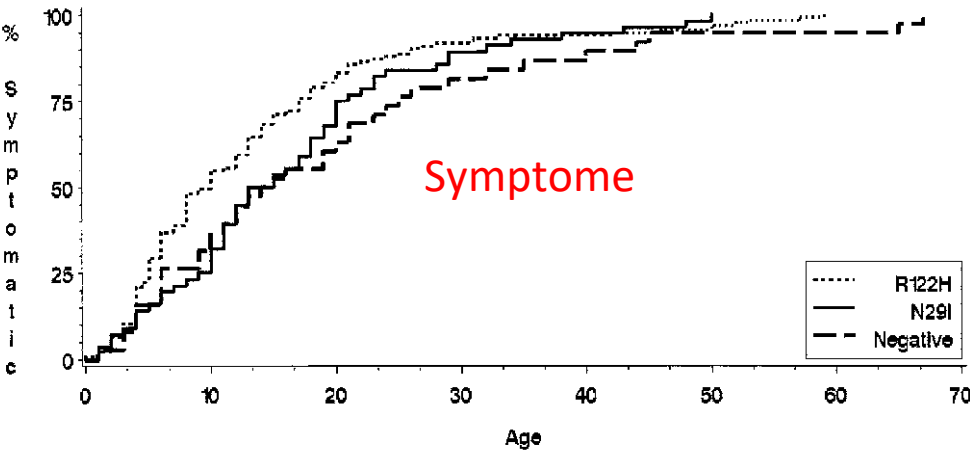
→ erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko bei hereditärer Pankreatitis
(andere Tumorerkrankungen nicht häufiger)

Deutlich erhöhtes kumulatives Risiko



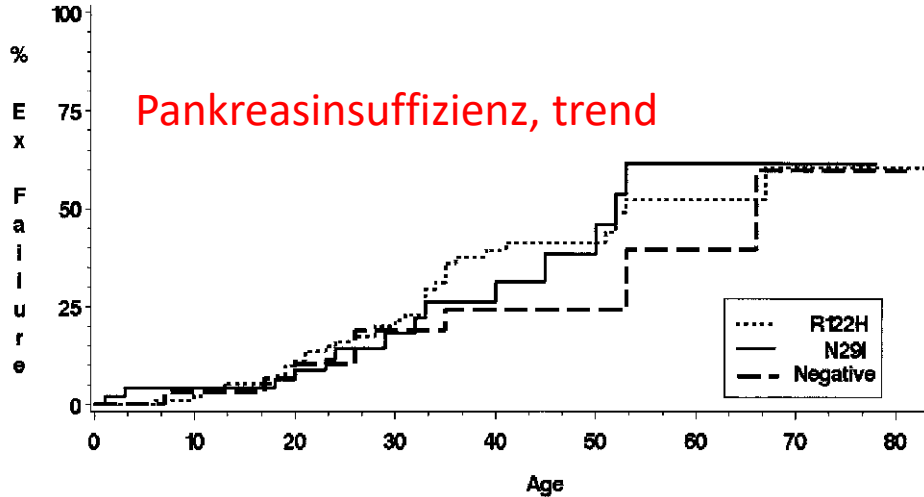
R122H mit frühestem Symptombeginn

Time to First Symptom by Mutation Status



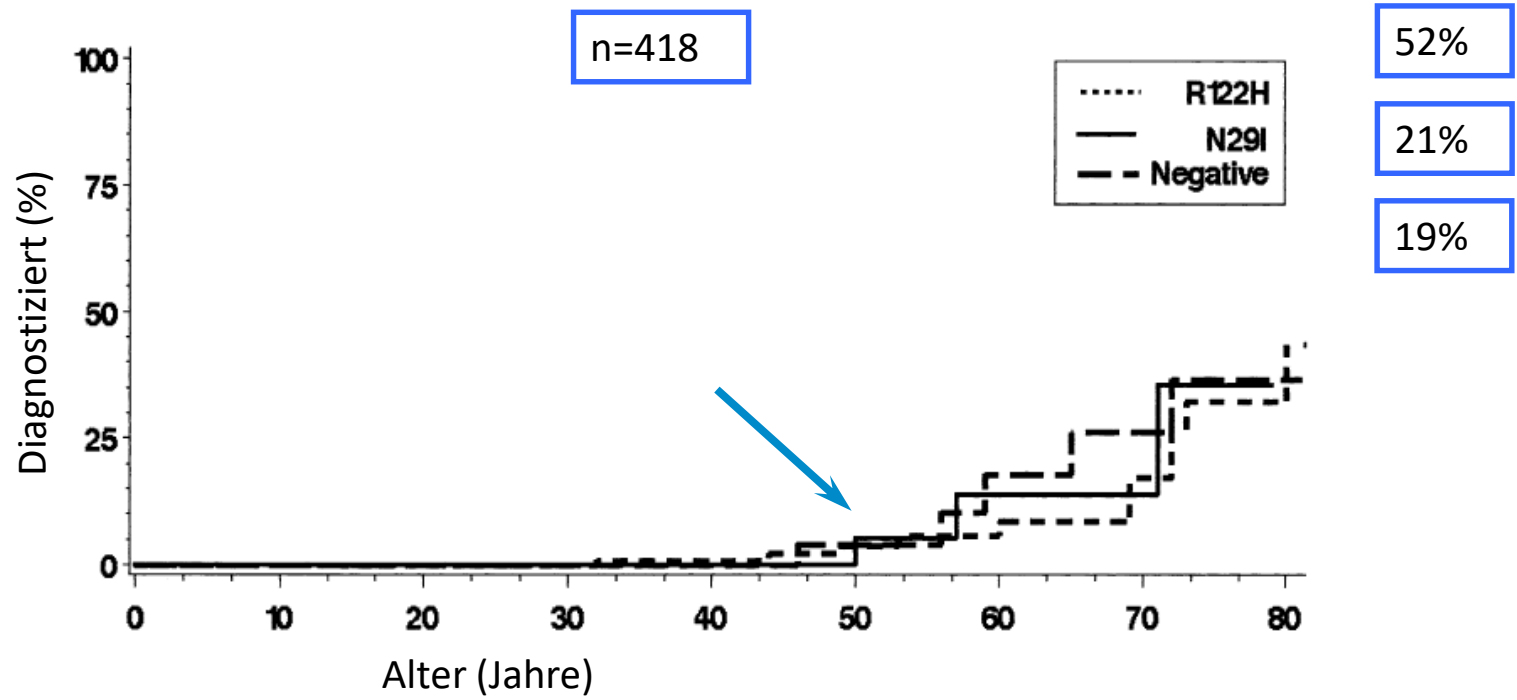
No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70
R122H	133	67	26	11	8	6	0	0
N29I	56	42	18	6	3	1	0	0
Neg	38	26	15	7	5	2	2	0

Time to Malabsorption by Mutation Status



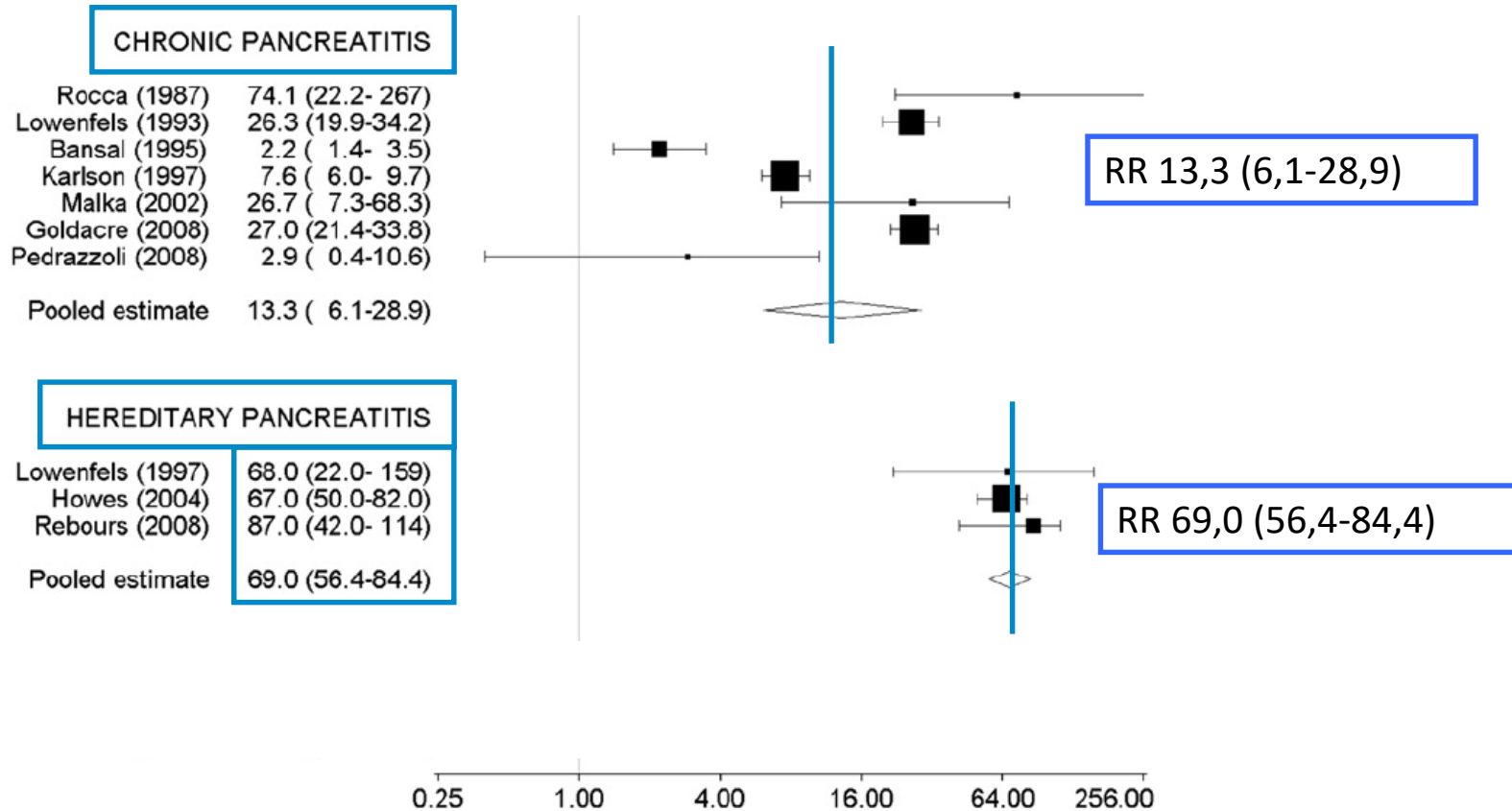
No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80
R122H	108	97	76	58	34	23	11	4	1
N29I	50	46	38	21	14	8	2	2	0
Neg	34	30	26	18	11	6	3	2	1

Kein Mutationsspezifischer Effekt auf die Krebsentstehung



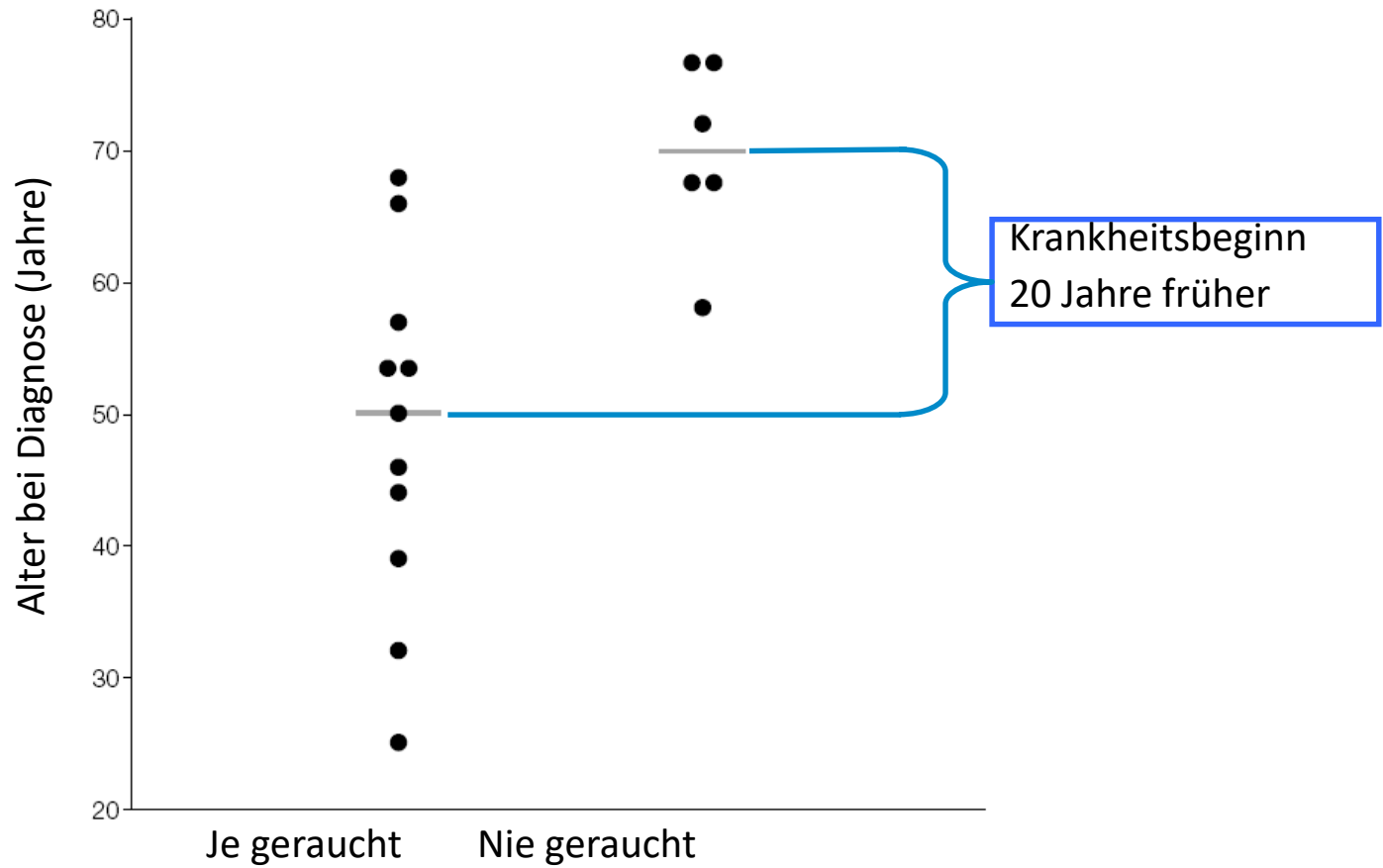
No. at Risk									
R122H	207	192	158	131	92	59	34	19	6
N29I	76	70	63	43	28	19	8	4	0
Neg	66	58	53	45	34	19	11	8	1

Risikovergleich chronische Pankreatitis vs. hereditär, chronische Pankreatitis



Take home message: Zeitpunkt und Schweregrad der CP erhöhen das Risiko !

Rauchen beschleunigt dramatisch das Krebsrisiko



Dysplasien treten frühzeitig auf in der HCP

Patient	Sex/age at surgery, y	Total surface area analyzed, ^a mm ² (number of slides examined)	PanIN-1A ^b (n = 11)	PanIN-1B ^b (n = 12)	PanIN-2 ^b (n = 22)	PanIN-3 ^b (n = 6)	Score of fibrosis ^c	Score of inflammation ^d
1	F/27	700 (7)	1	0	0	0	3	2
2	M/24	3525 (16)	1	7	7	1	5	1
3	M/14	1058 (6)	0	2	1	0	4	0
4	M/7	1575 (5)	2	1	1	1	5	0
5	M/16	975 (3)	0	1	1	0	0	0
6	F/9	538 (3)	0	0	0	0	3	0
7	F/50	1105 (4)	2	0	5	1	2	0
8	M/15	1100 (5)	1	0	0	0	1	1
9	F/43	1125 (3)	0	0	0	0	6	4
10	F/29	500 (2)	1	0	1	1	2	0
11	F/43	1600 (5)	1	0	5	2	6	3
12	M/5	985 (3)	0	0	0	0	5	3
12 ^e	M/21	2875 (7)	2	1	1	0	5	3

Median 24 Jahre

Diagnose des Karzinoms

Klinik

Pathophy-
sio

Prognose
und Zahlen

Chemoprä-
vention

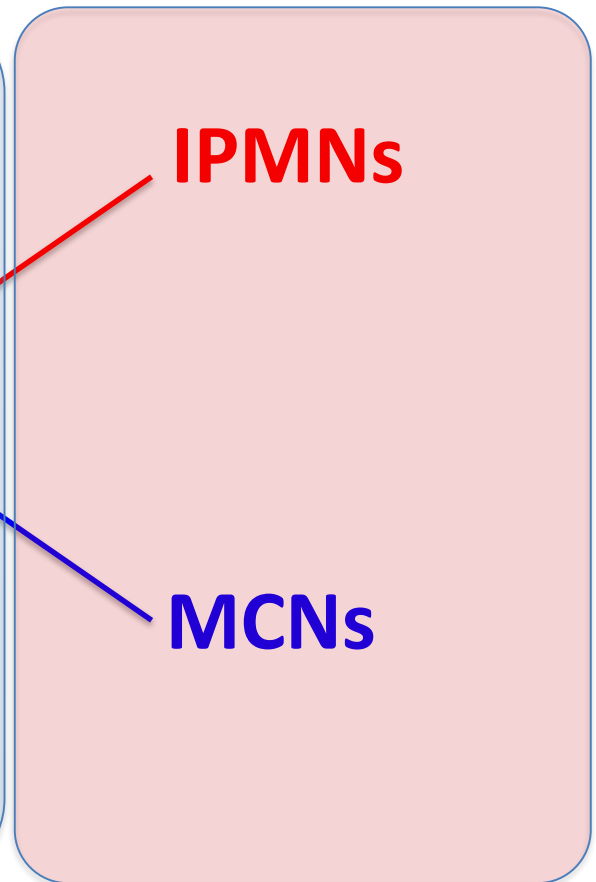
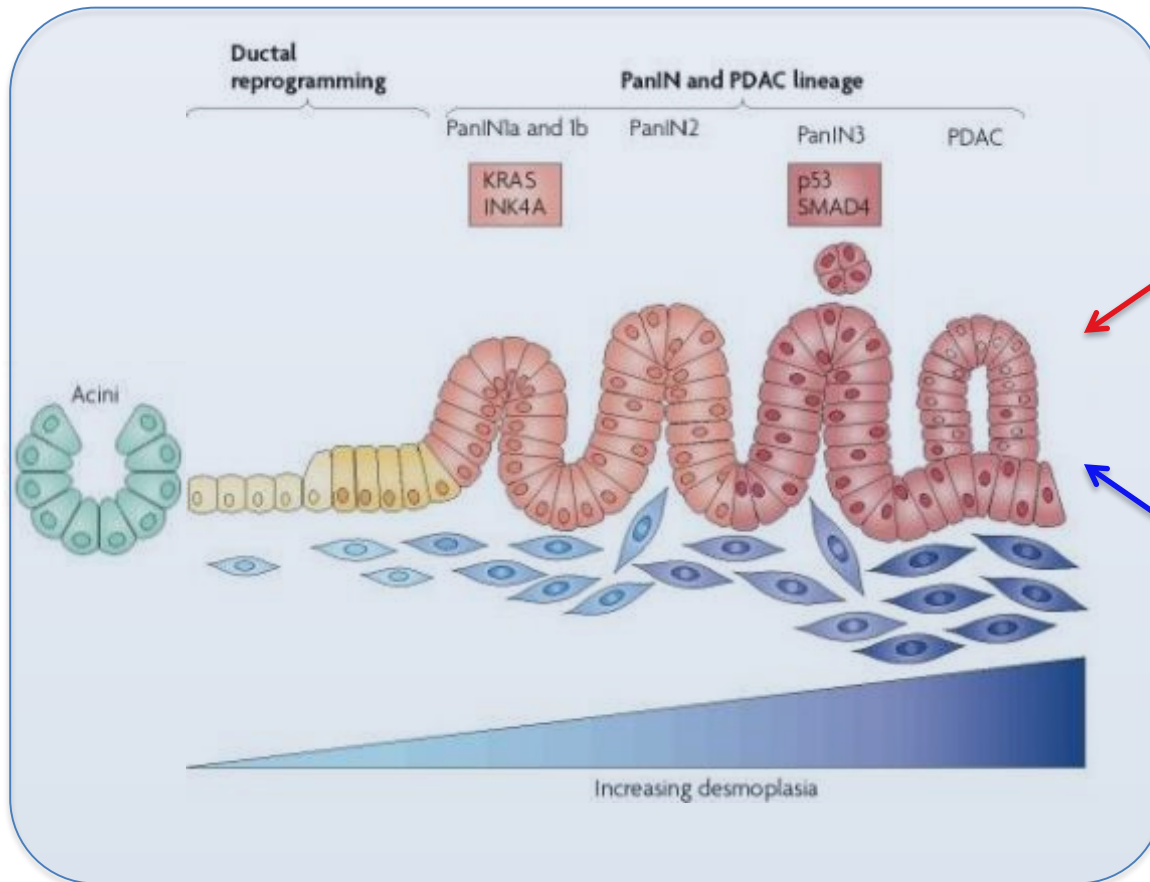
Biomarker

Fortschritt der Chronischen Pankreatitis

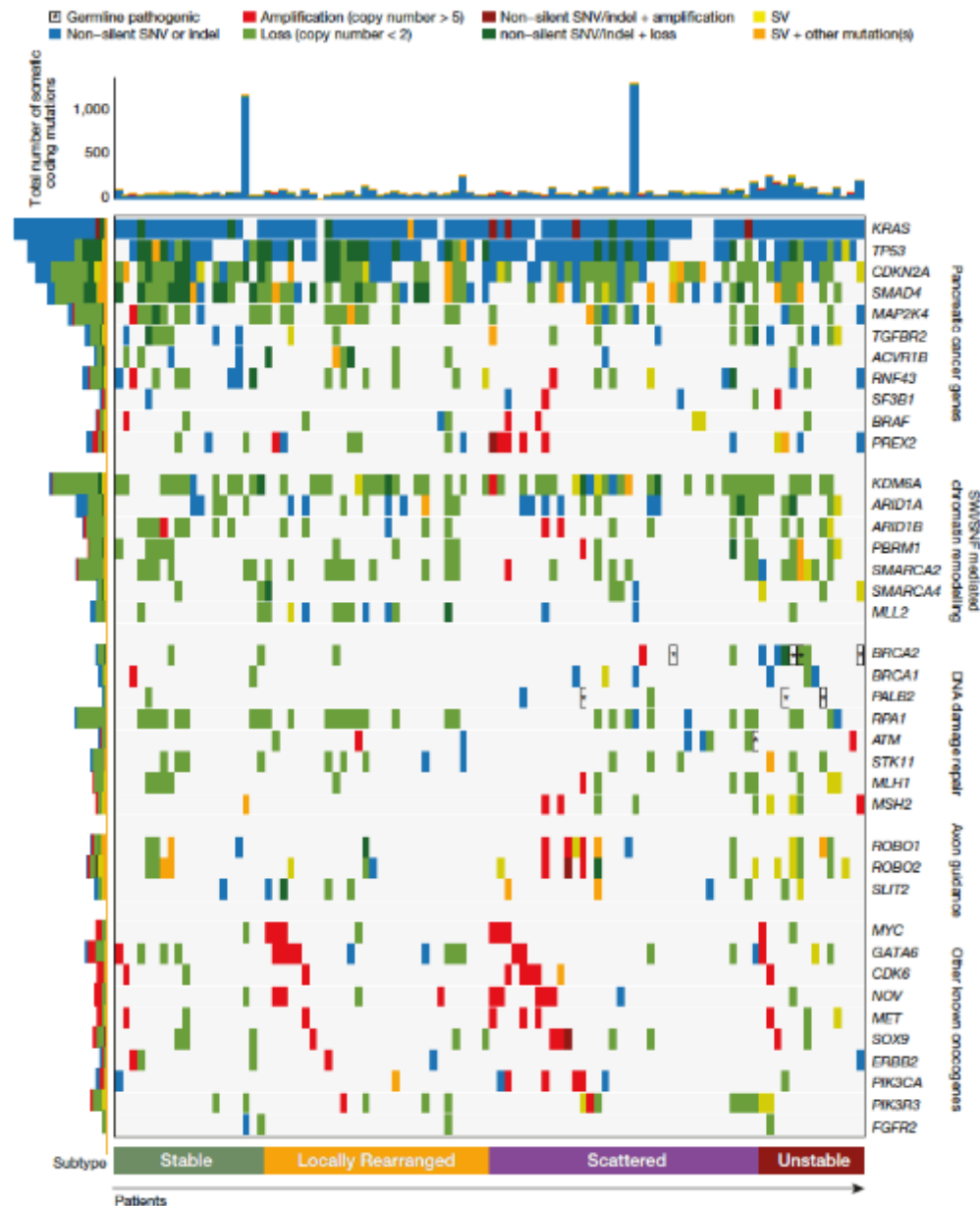
Wie entstehen Pankreaskarzinome ?

1. PanIN-derived PDAC

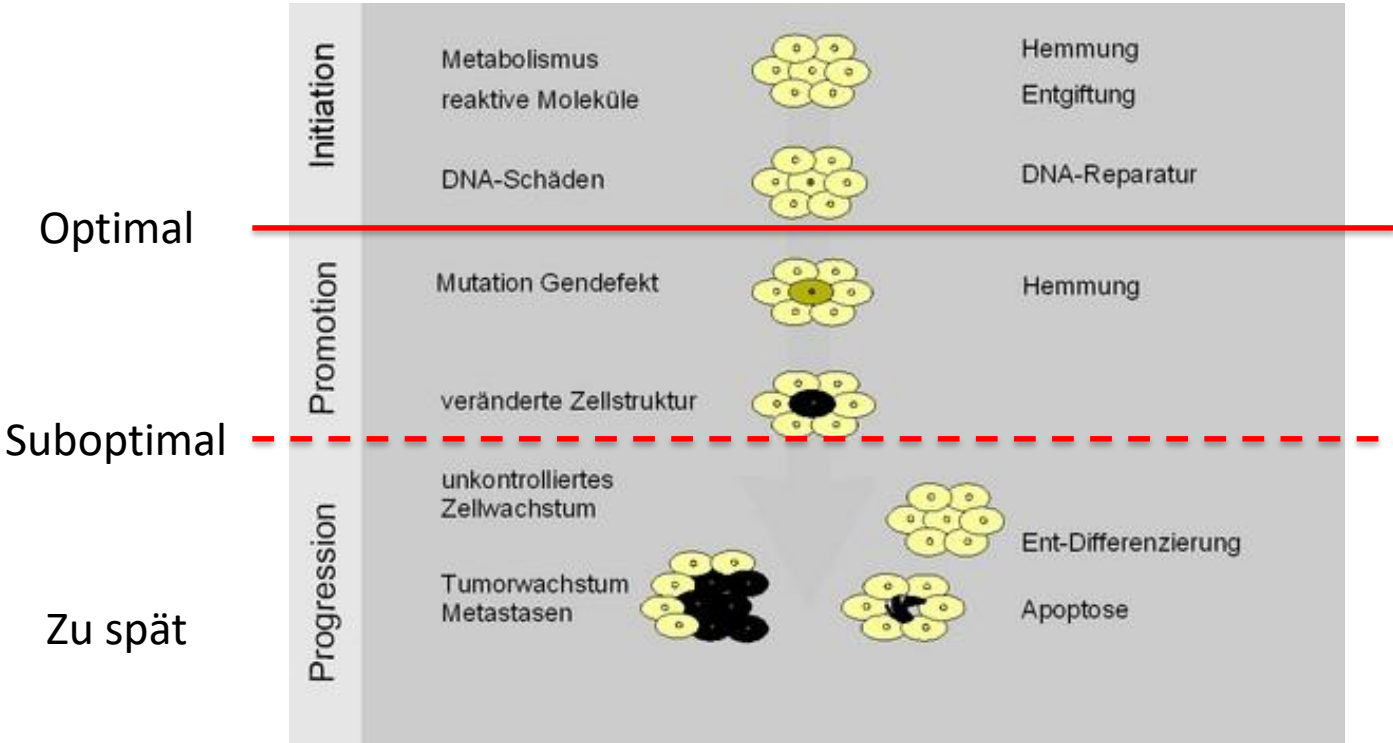
2. Cyst-derived PDAC



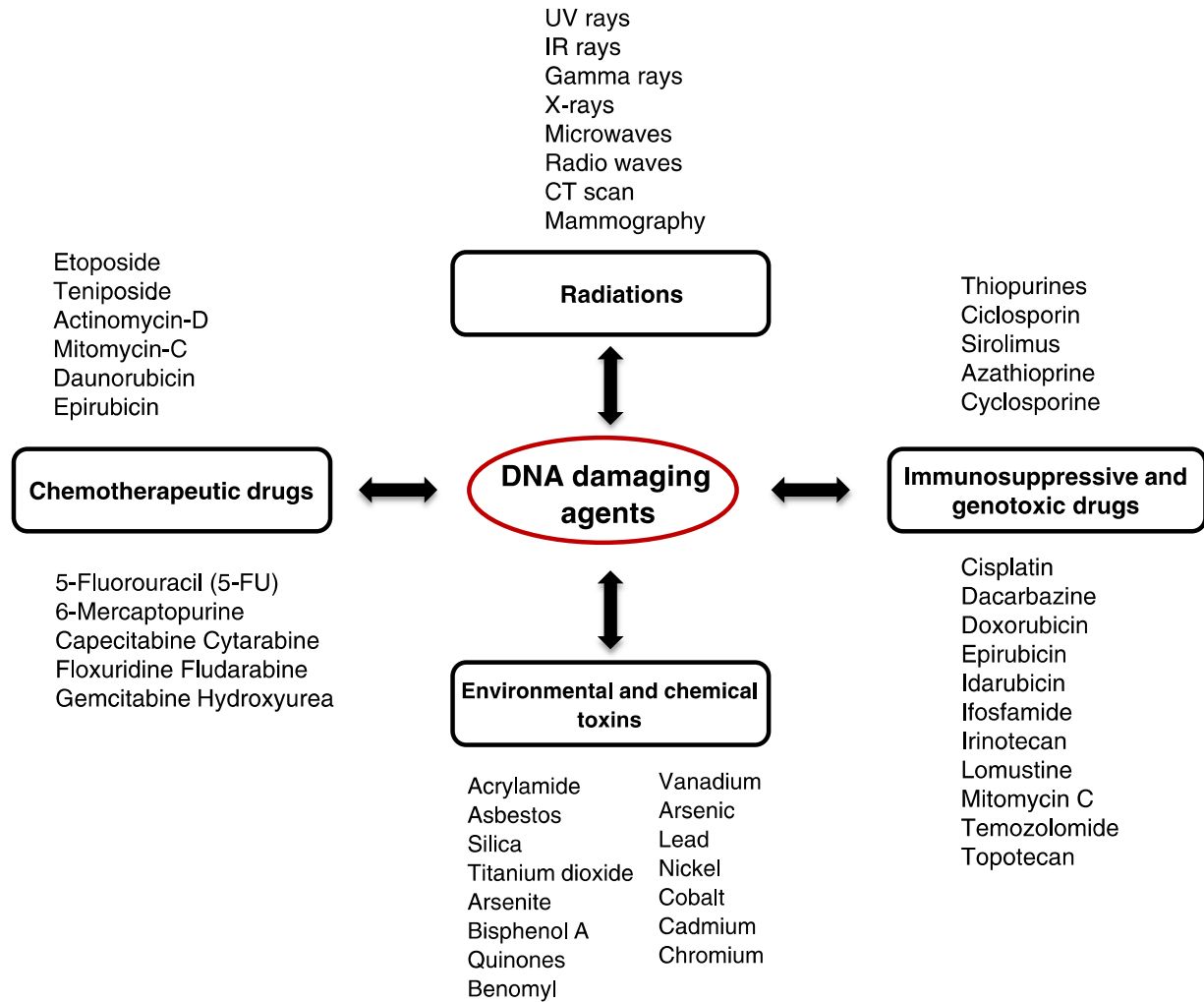
Zahlreiche Mutationen und chromosomale Schädigungen im Pankreaskarzinom



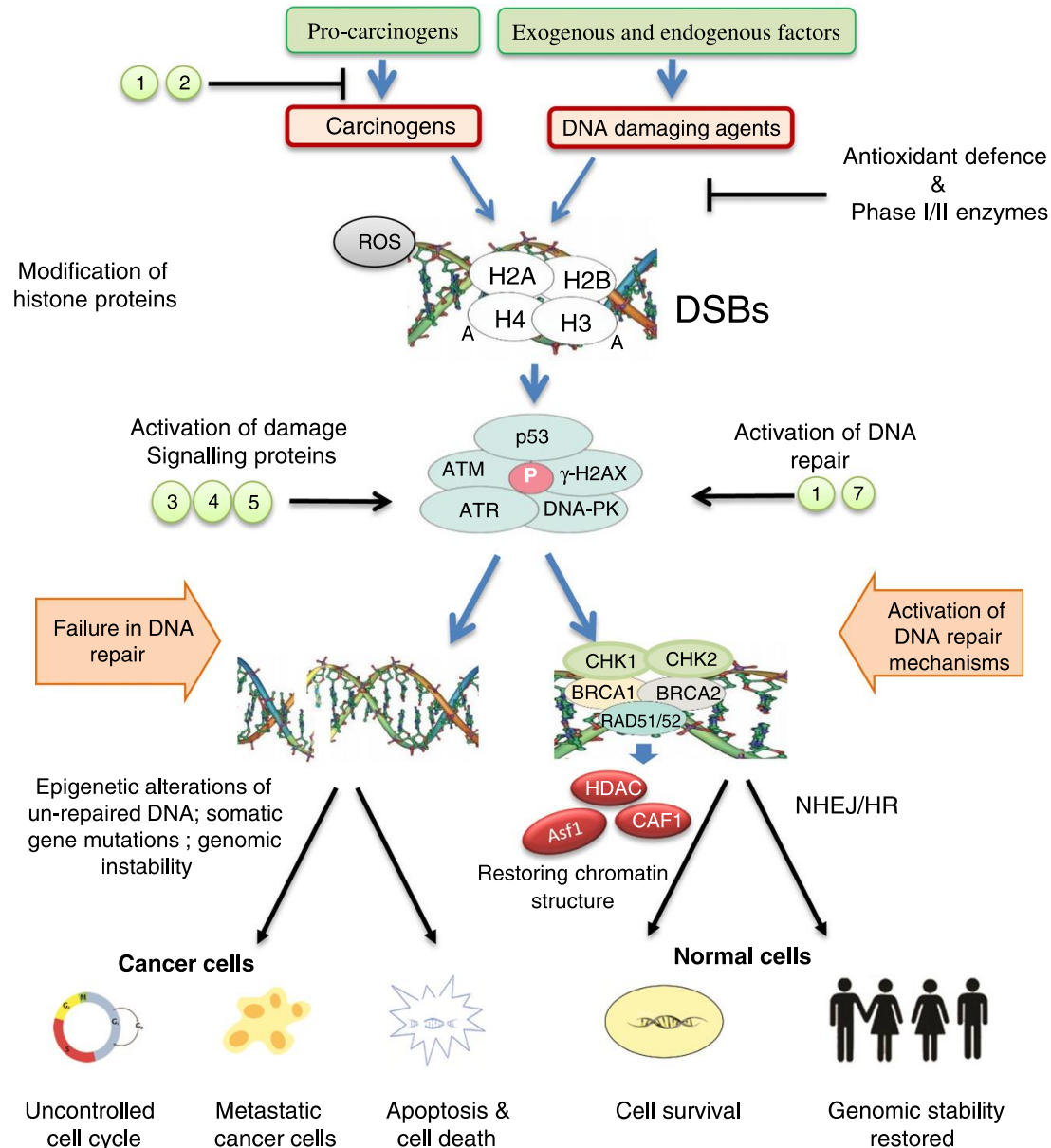
Wann und wie könnten man eingreifen ?



Was schädigt unsere DNA ?



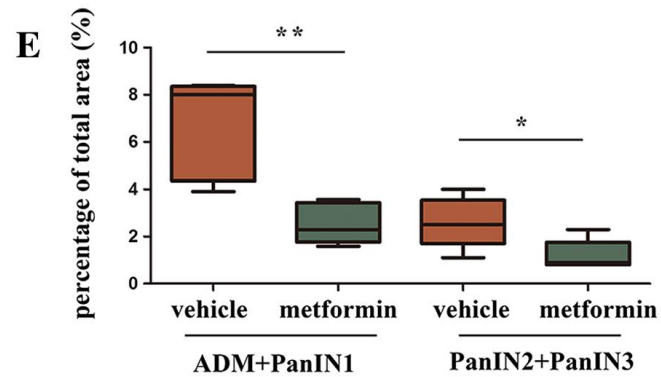
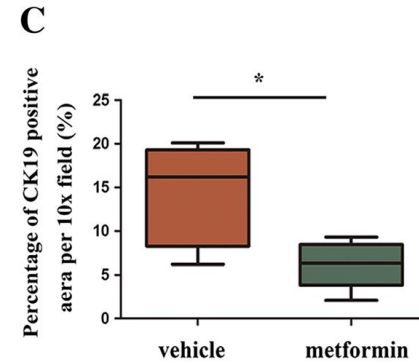
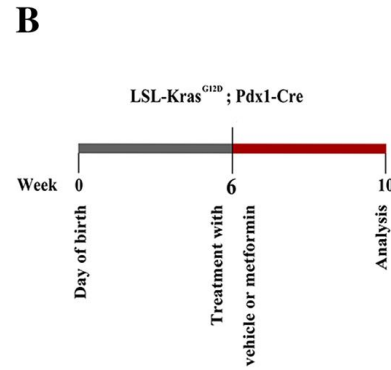
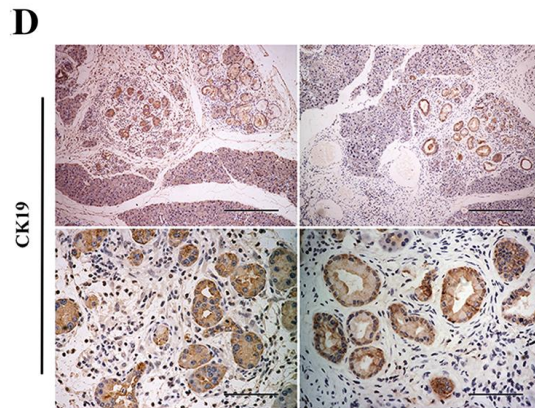
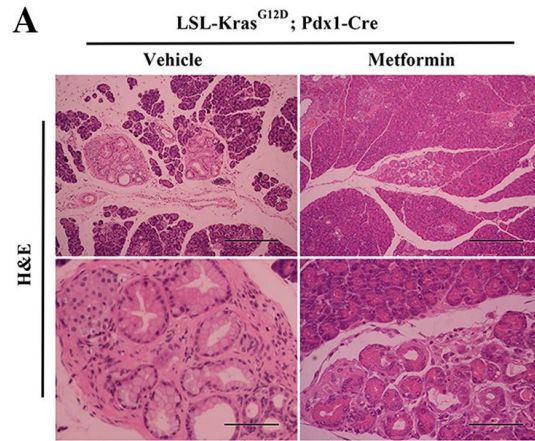
Wo könnten wir eingreifen ?



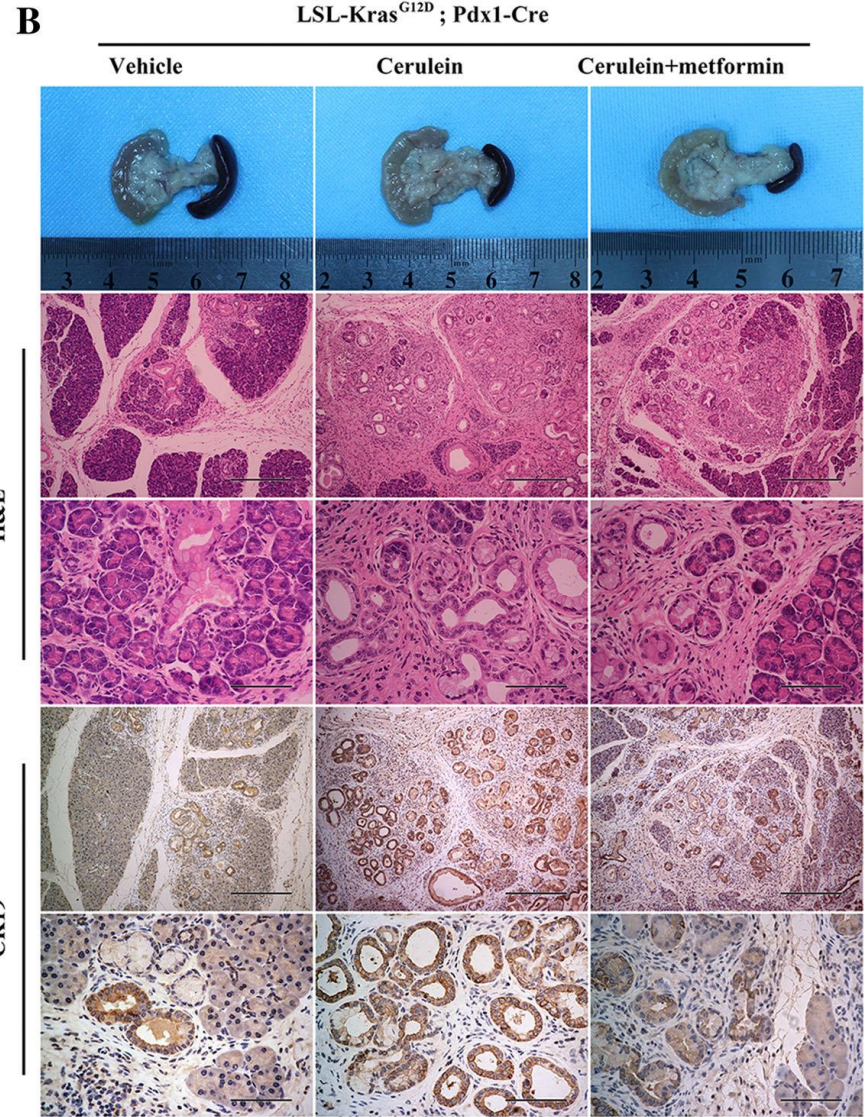
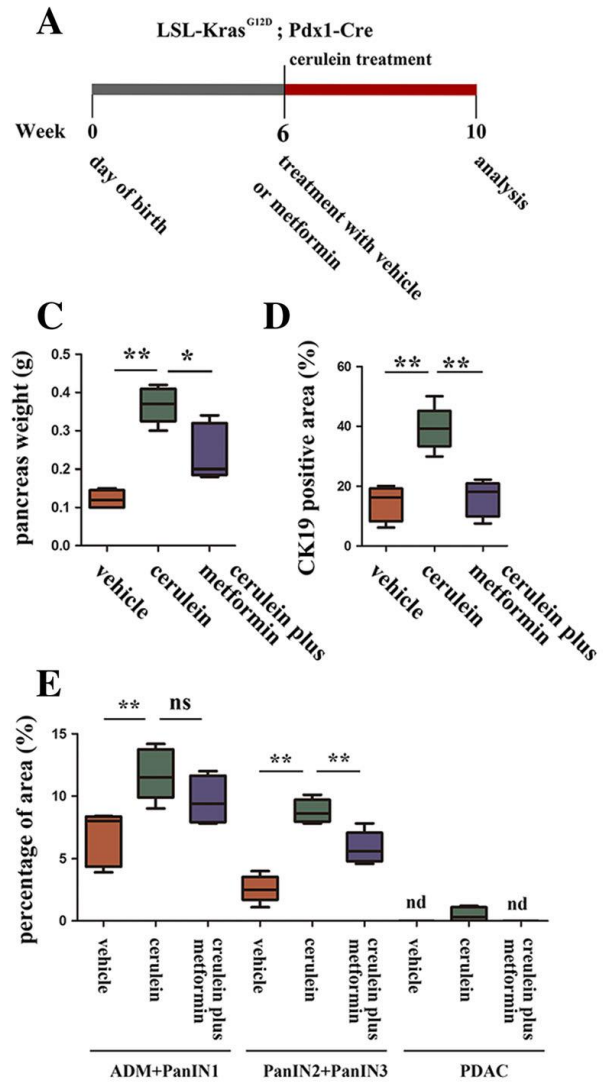
Wie könnten wir eingreifen ?

1. Weniger CP = weniger Krebs
2. Dauerhaft und früh -> mit ersten Symptomen
3. Nebenwirkungsfrei und sicher
4. Langzeitdaten müssen vorliegen

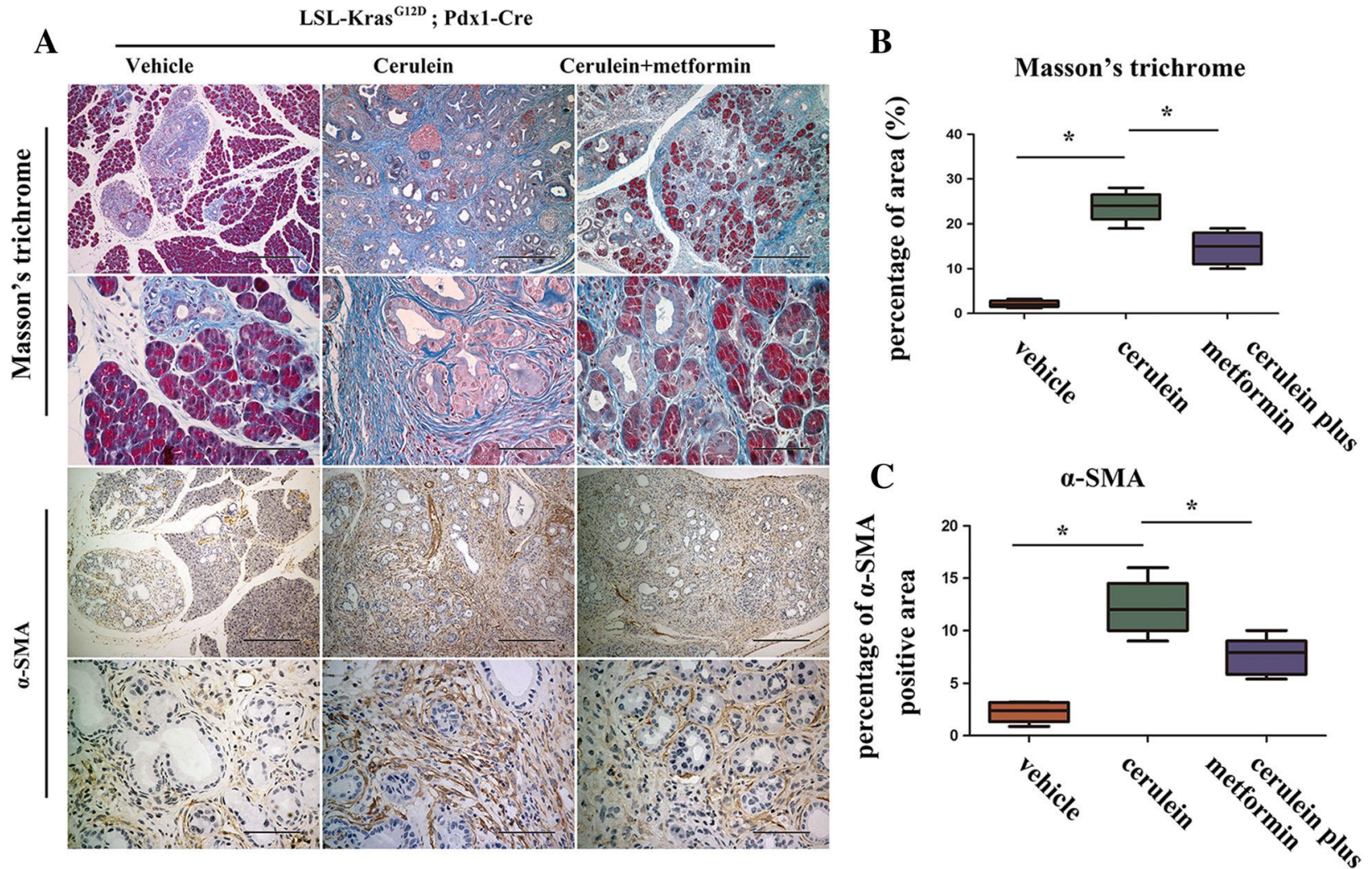
Pankreaskrebsprävention durch Metformin im Mausmodell



Weniger Dysplasie in der Pankreatitis durch Metformin

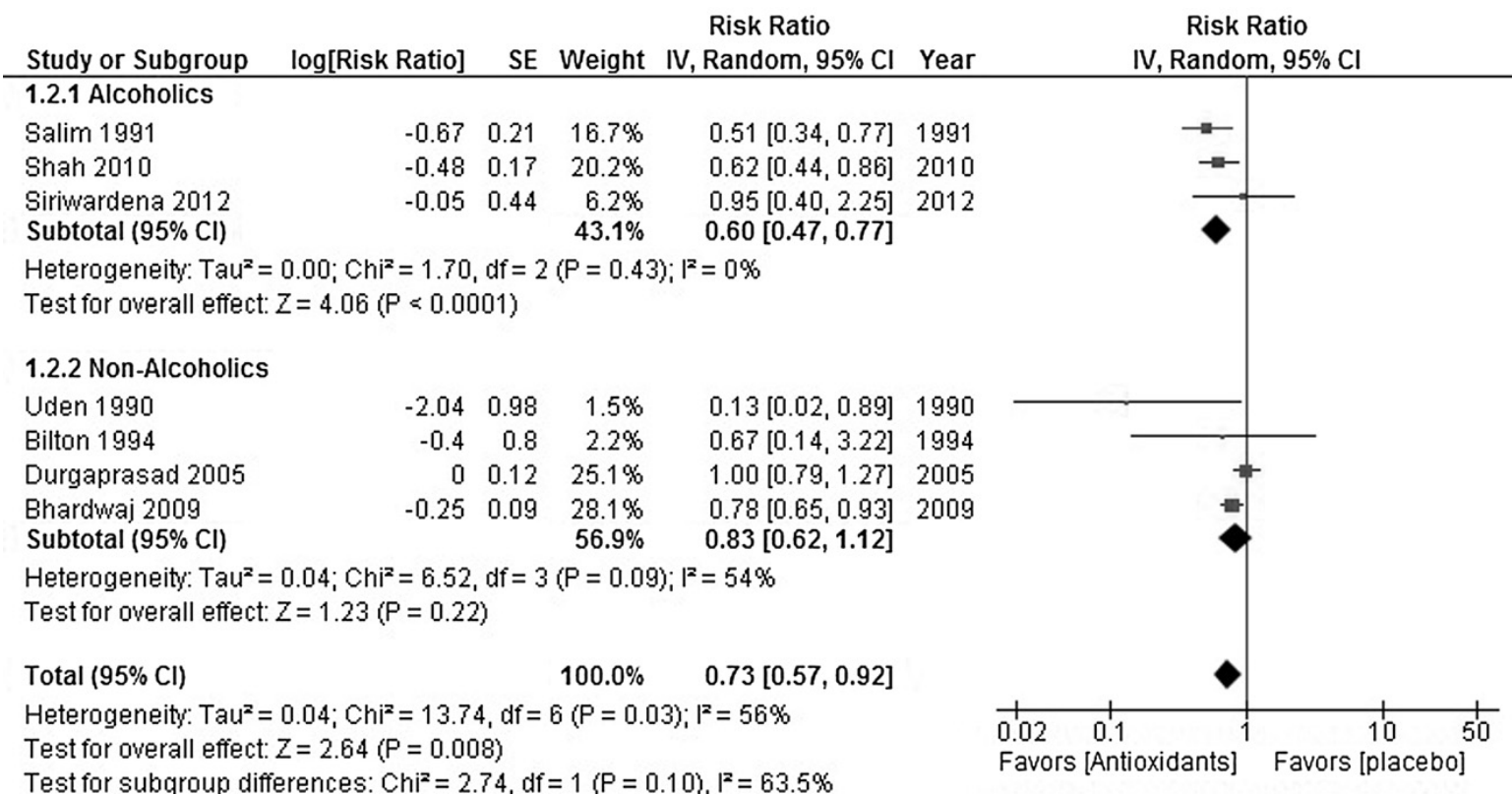


Weniger Fibrose in der Pankreatitis durch Metformin



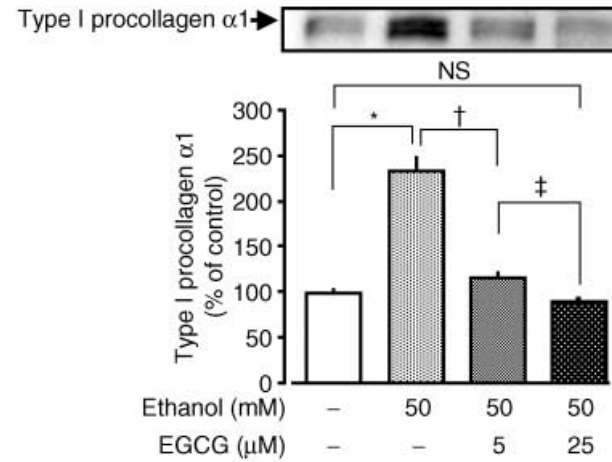
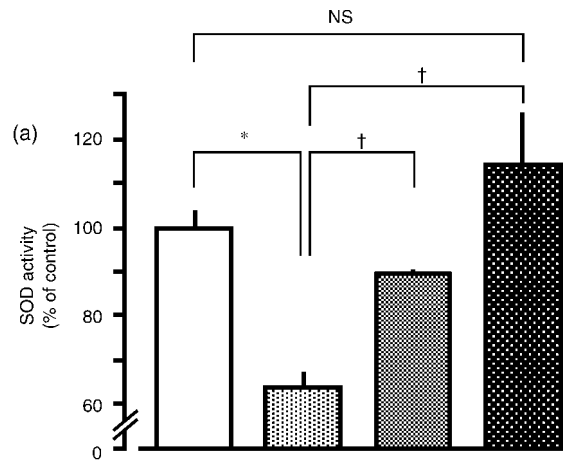
Reduktion von oxidativem Stress durch z.B. Vitamin C, Selen – gibt es Evidenz ?

Schmerz als Surrogatparameter für CP Fortschritt
-> geringer Benefit nur bei alkoholischer CP

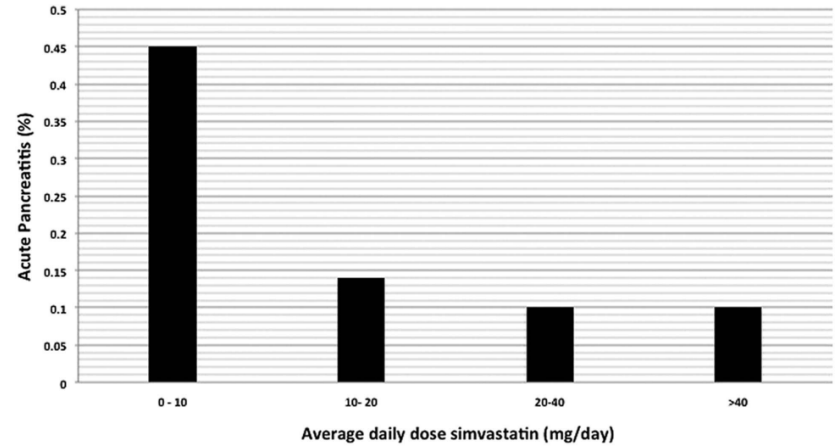
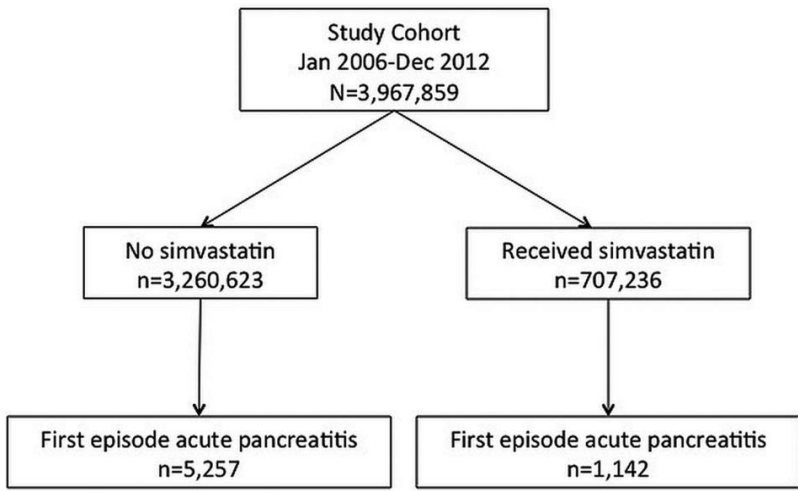


Daten zu Magnesium -> EUROPAC 2

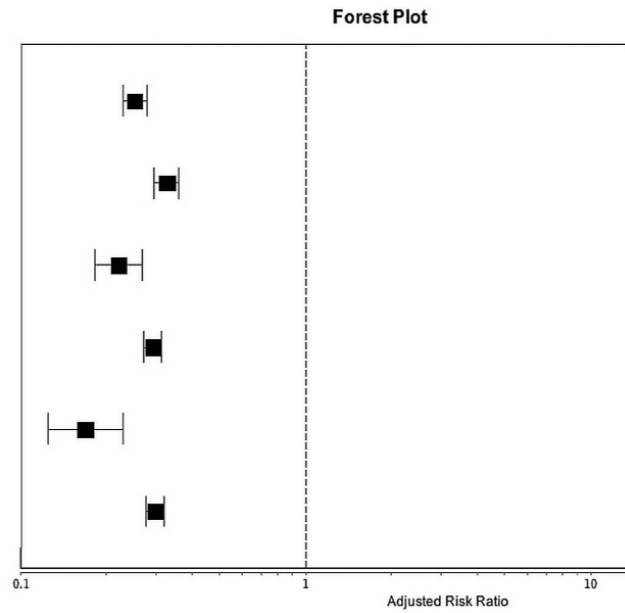
Grünteextrakt verhindert Fibrose im Pankreas



Statin könnten vor akuter Pankreatitis schützen



Risk Factor	Adjusted RR	Lower CL	Upper CL
Gallstone dx	0.252	0.229	0.277
No Gallstone dx	0.326	0.295	0.36
Chronic Alcohol	0.221	0.183	0.268
No Chronic Alcohol	0.291	0.271	0.314
HTG	0.169	0.125	0.229
No HTG	0.296	0.276	0.318



Diagnose des Karzinoms

Klinik

Pathophy-
sio

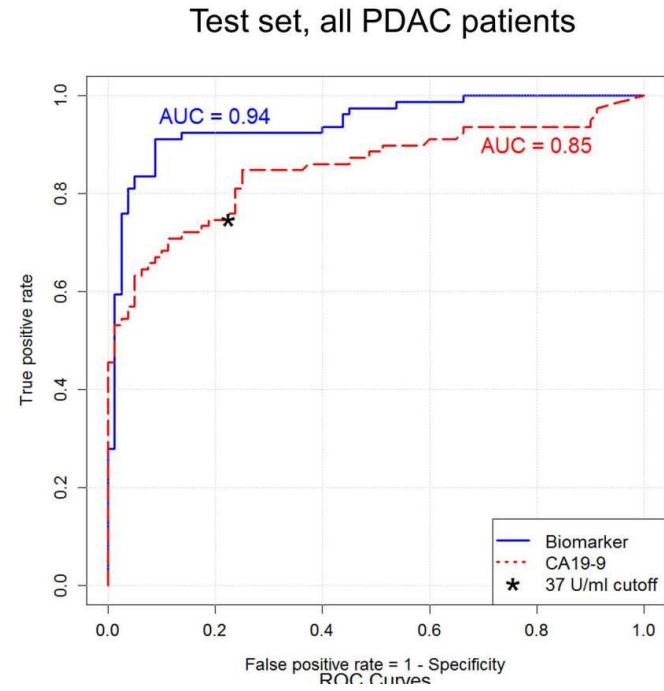
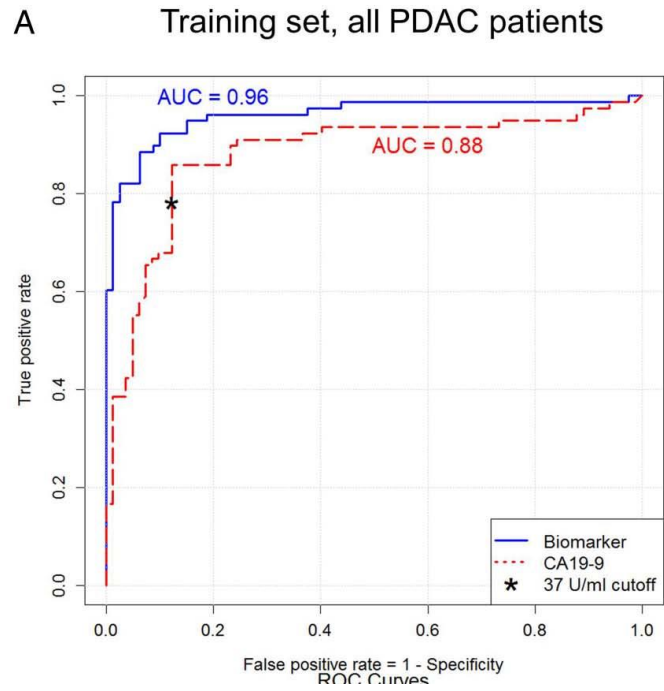
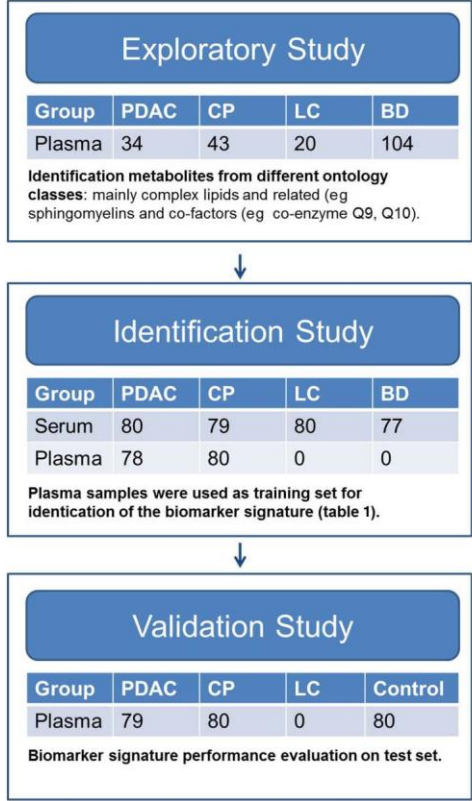
Prognose
und Zahlen

Chemoprä-
vention

Biomarker

Fortschritt der Chronischen Pankreatitis

Differentialdiagnose Karzinom von Pankreatitis – eine Signatur aus Metaboliten



Thrombospondin-2 und CA19-9

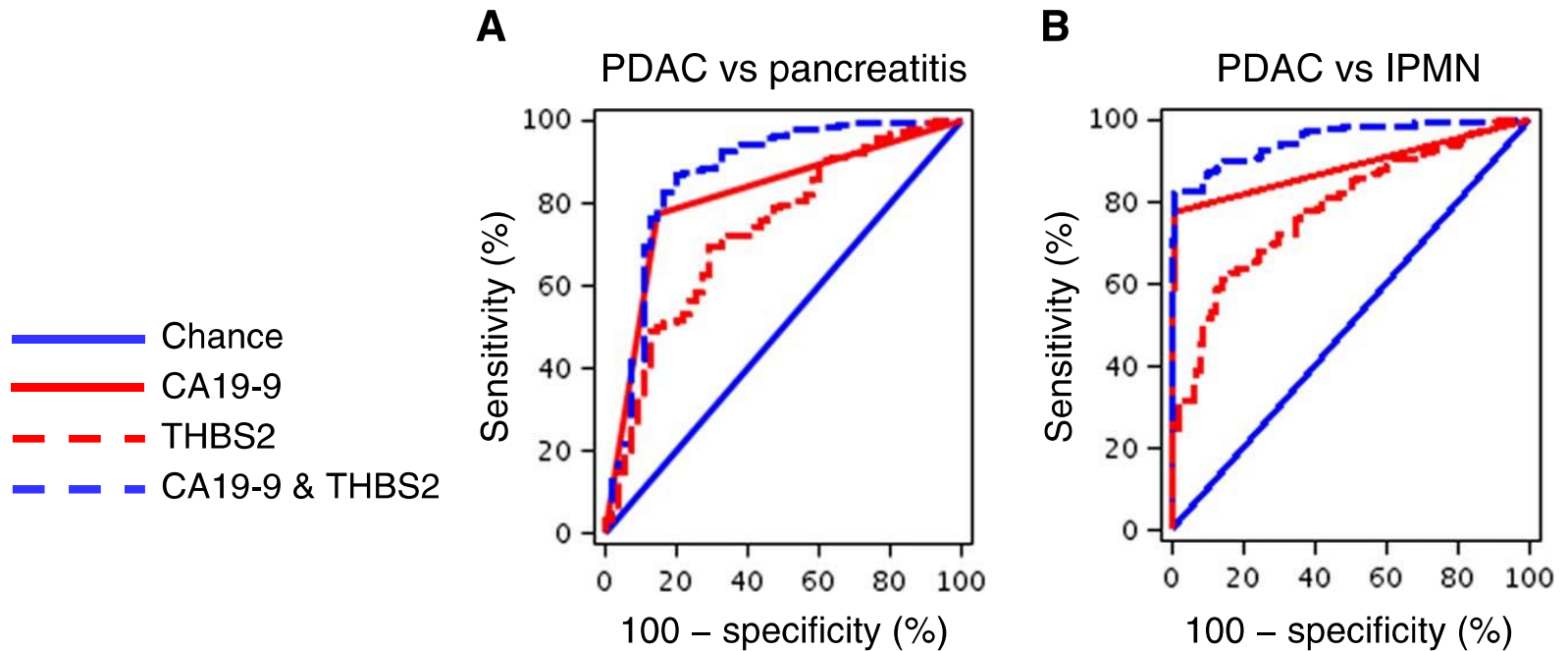
SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

CANCER

Detection of early pancreatic ductal adenocarcinoma with thrombospondin-2 and CA19-9 blood markers

Jungsun Kim,¹ William R. Bamlet,² Ann L. Oberg,² Kari G. Chaffee,² Greg Donahue,¹ Xing-Jun Cao,³ Suresh Chari,⁴ Benjamin A. Garcia,³ Gloria M. Petersen,⁵ Kenneth S. Zaret^{1*}

Copyright © 2017
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works



Zusammenfassung

- Früher und rasch fortschreitender Krankheitsbeginn erhöhen das Pankreaskarzinomrisiko
- Nikotinabstinenz ist zwingend bei CP und HCP in Hinblick auf Krankheitsfortschritt und damit Karzinomentstehung
- Die Hemmschwelle zur Pankreatektomie sollte bei der HCP niedriger sein
- Es gibt derzeit KEINE klare Evidenzlinie für Substanzen in der Chemoprävention
- Potentielle Kandidaten könnten Metformin und Antioxidantien sein