

# CANCERUL PANCREATIC: ETIOLOGIE ȘI SINDROAME EREDITARE PRECANCEROASE (Revista literaturii)

Lilia Codrean

(Coordonator științific – Ghidirim Nicolae, dr habilitat)  
Catedra Hematologie și Oncologie USMF "Nicolae Testemițanu"

## Summary

### *Pancreatic cancer: etiology and precancer hereditary syndromes (Literature review)*

The risk factors implicated in the etiopathogenesis of the pancreatic cancer (CP) are not many, but the smoking is on the first place. The genetic factors may be implicated in 5-10%, but the specific gene are not found. Many studies founded chronic pancreatitis, diabetes mellitus, obesity like risk factors to CP appearance. Some studies included "sedentary life style, administration of aspirin" disease of gall bladder alimentary habits and professional risks.

The genetic factors of CP are genetic disease caused by DNA mutation. This mutation can be inherited or may appear in lifetime. The last appear spontaneous by cells abnormal replication or under cancerigenes substances actions from smoke of cigarettes.

## Rezumat

Factorii de risc implicați cu certitudine în etiopatogeneza cancerului pancreatic (CP) sunt puțini, fumatul fiind pe primul loc. Susceptibilitatea genetică este implicată în 5-10% dintre cazuri, fără a putea fi precizate exact genele implicate. Majoritatea studiilor incriminează pancreatita cronică, diabetul zaharat obezitatea ca și factori de risc pentru apariția CP. Unele studii au mai incriminat sedentarismul, consumul de aspirină, boli ale vezicii biliare, obiceiuri alimentare și expunerile profesionale.

Factorii genetici ai CP sunt bolile genetice cauzate de mutații ale ADN. Aceste modificări pot fi moștenite sau pot fi dobândite pe parcursul vieții. Ultimele apar spontan prin replicare celulară anormală sau sub acțiunea substanțelor cancerigene din fumul de țigări.

## Etiologia CP

Factorii de risc implicați cu certitudine în etiopatogeneza CP sunt puțini, fumatul fiind pe primul loc (tab. 1)[7]. Susceptibilitatea genetică este implicată în 5-10% dintre cazuri, fără a putea fi precizate exact genele implicate. Majoritatea studiilor incriminează pancreatita cronică, diabetul zaharat obezitatea ca și factori de risc pentru apariția CP. Unele studii au mai incriminat sedentarismul, consumul de aspirină, boli ale veziculei biliare, obiceiuri alimentare și expunerile profesionale[7,20].

*Tabelul 1*

### Cauzele cancerului de pancreas (conform datelor lui Gerota)

Cauzele	% cancer pancreatic
Fumatul	30 %
Alimentația	20 %
Ereditatea	5-10 %
Pancreatita cronică	< 5 %
Altele	40 %

Vârsta și sex. Vârsta medie în momentul diagnosticului este 69.2 la bărbați și 69.5 ani la femei și circa 80% din cancer apare între vârsta de 60 și 80 de ani[7,8]. Incidența este mai mare

la bărbați decât la femei (8.5/100.000 bărbați și 5/100.000 femei în țările dezvoltate 2.4/100.000 bărbați și 1.6/100.000 femei în țările în curs de dezvoltare)[1,18]. Raportul bărbați/femei constituie 1.5/1.

Rasa. Impactul locului nașterii a fost studiat în Israel, demonstrându-se că incidența CP în rândul imigranților născuți în Europa sau America este de 10.4/100.000 locuitori, în timp ce, la pacienți născuți în Israel raportul este de 5.6/100.000 locuitori[12]. În Franța incidența este de 6/100.000 bărbați și 3/100.000 femei, iar în Italia rata anuală este de 10/100.000 și în Spania de 7/100.000[2,8]. Incidența cea mai ridicată în Europa este în Ungaria, Cehia și Austria, iar cea mai scăzută în Letonia și Albania[2]. În Statele Unite incidența este crescută la persoanele Afro-Americane (de culoare) față de restul populației[12].

Factorii toxici exogeni. Fumatul este cel mai important factor de risc în CP[3]. Mecanismul implică efectul nociv al carcinogenilor proveniți prin arderea tutunului care sunt absorbiți de la nivel pulmonar (în special nitrozaminele) și ajung la pancreas prin circuitul sanguin. Ipoteza difuziunii din duoden în sistemul ductal pancreatic al produșilor înghițiți derivați din tutun ar putea explica numărul mare de localizări ale cancerului la nivelul capului pancreatic. Majoritatea studiilor au demonstrat că riscul de cancer este mult crescut la fumătorii înstăriți, în comparație cu fumătorii ocazionali și scade semnificativ la 15 ani de la oprirea fumatului[3,4,10,14]. În cazul carcinoamelor pancreatice, riscul de CP este de 3-4 ori mai mare[3,4].

Nu a fost demonstrat un rol concret al alcoolului ca și factor etiologic implicat în apariția CP[15,18]. Însă, fumatul și consumul excesiv de băuturi alcoolice, în special berea, crește riscul apariției CP, relevă un studiu al cercetătorilor de la Universitatea din Michigan, SUA. Berea afectează mult mai puternic pancreasul în comparație cu țăriile sau cu vinul. Comparând efectul berei, al vinului și al țării, cercetătorii au observat că berea este singura care scade vârsta apariției CP. Băutorii de bere, cei care consumă în fiecare zi mai mult de trei pahare, sunt cei mai predispuși dezvoltării bolii. Comparativ cu un pacient diagnosticat cu CP, din alte motive decât acesta, ei trăiesc mai puțin cu zece ani [16,22].

Rolul cafelei rămâne contraversat: studiile caz-control desfășurate în Finlanda și Norvegia nu au relevat o asociere cu apariția CP[5,6]. Nu au existat asocieri statistice semnificative nici în privința consumului de ceai sau de cafea decofeinizată[17,19].

Pancreatita cronică. Pacienții cu pancreatită cronică (alcoolică, non-alcoolică, ereditară, tropicală) au un risc mult mai mare de CP, în comparație cu populația sănătoasă, inflamația prelungită a pancreasului fiind probabil cauza declanșatoare a carcinogenezei. Pentru pancreatita tropicală și ereditară riscul este mult mai crescut datorită debutului bolii la vârste fragede[9,12,15].

Diabetul zaharat. Diabetul zaharat tip II este frecvent asociat cu un risc crescut de CP. Adesea diabetul este întâlnit ca o manifestare clinică a CP prezentând alterarea toleranței la glucoză sau chiar diabet manifest[6]. Riscul crescut a fost constatat, în special, la pacienții cu diabet zaharat tip II, diagnosticat după vârsta de 40 de ani. Mecanismele sunt incerte, fiind incriminate hiperinsulinemia și expunerea peste 5 ani al concentrației ridicate a glucozei sanguine.

Colecistectomia și litiaza biliară. Mai multe studii caz-control au raportat un risc crescut de CP printre indivizii cu istoric de afecțiune ale colecistului, în special litiază biliară sau la pacienții cu colecistectomie în antecedente[6]. Este necesară o perioadă de timp de cel puțin 5 ani de la operație pentru apariția tumorii, mecanismul fiind reprezentat de nivelurile anormale de colecistokinină plasmatică la acești pacienți. Se consideră că există o corelație directă dintre frecvența calculilor biliari colesterinici și CP. Astfel, după colecistectomie, CP apare tot mai rar. Pe baza acestor date s-a elaborat ipoteza că unul din factorii care favorizează apariția CP reprezintă acizii biliari secundari care pătrund în pancreas din bilă[2].

Gastrectomia. Pacienții cu rezecție gastrică parțială au un risc crescut de a dezvolta un CP[3].

**Hormonii sexuali.** În celulele CP s-au depistat receptori pentru estrogene, progesteron și androgen. Se consideră că hormonii sexuali participă la procesele metabolice din epiteliul canalelor pancreatice. Pe baza acestor date se consideră influența hormonilor sexuali ca factori cancerigeni. Cu ajutorul hormonilor se influențează asupra evoluției CP la animalele de laborator. Cu toate acestea, încă se pare că este devreme de confirmat faptul că hormonii sexuali provoacă CP.

**Obezitatea.** În ultimii ani, studiile prospective au evidențiat relații de cauzalitate între obezitate și CP. Cel mai mare studiu populațional realizat de *Asociația Americană a Cancerului* pe 1908 bărbați și 1650 femei urmăriți timp de 16 ani a raportat un risc mult mai crescut de dezvoltare CP la pacienți cu indexul masei corporale peste 30 kg/m<sup>2</sup>[6]. Obezitatea duce la anomalii metabolice, inclusiv rezistența la insulină, hiperinsulinemie și toleranță scăzută la glucoză care pot contribui la apariția diabetului și a bolilor pancreatice[13].

**Activitatea fizică.** Exercițiul fizic este un factor care îmbunătățește toleranța la glucoză. Două studii recent publicate, care au comparat exercițiul fizic moderat versus sedentarism, au arătat o reducere de până la 50% a riscului de CP, atât la bărbați, cât și la femeii[14].

**Ocupații cu risc.** Asocierea CP cu expunerile profesionale la carcinogeni rămâne în continuare un subiect contraversat[1]. O meta-analiză a profesiilor și CP sugerează că expunerile la crom, nichel, siliciu, solvenți organici, hidrocarburi aromate policiclice și insecticide organoclorurate pot mări riscul apariției mutațiilor cu risc oncogen[13]. Alți agenți nespecifici incriminați sunt asbestul, radiațiile ionizante și anilinele. Cel mai expus riscului profesional sunt spălătorii, tăbăcarii, fermierii, muncitorii în industria metalurgică, chimică, tipografică și petrolieră[14].

#### **Sindroame ereditare precanceroase:**

Factorii genetici ai CP sunt bolile genetice cauzate de mutații ale ADN. Aceste modificări pot fi moștenite sau pot fi dobândite pe parcursul vieții[11]. Ultimele apar spontan prin replicare celulară anormală sau sub acțiunea substanțelor cancerigene din fumul de țigări[16].

Aproximativ 5-10% din tumorile pancreatice maligne au o cauză genetică. Sindroamele ereditare majore, asociate cu această neoplazie, includ cancerul colonic ereditar non-polipozic, cancerul de sân asociat cu mutații ale genelor BCRA 2, FAMM sau p16, ataxia-teleangiectazie și boala von Hippel-Lindau[8,9,15,16]. Unele boli pancreatice genetice cum ar fi: fibroza chistică și pancreatita cronică ereditară asociază un risc crescut CP[21]; riscul de dezvoltare a CP este de aproximativ de 50 de ori mai mare la pacienții cu pancreatită cronică ereditară, decât în populația generală[9,10]. La nivel molecular, la 90% din bolnavi cu CP s-au depistat mutații oncogene K-ras, și la 70-80% pacienți s-au depistat gene supresoare p 53 și p16. Mutații ale altor gene sunt mai puțin răspândite. De asemenea se consideră că 85-98% - de mutația și deleția genei CDKN 2; 50% - mutația TP 53; 55% - de deleții homozigote sau mutații Smo 4.

O tehnică specială, Cariotipare Spectrală, colorează mutațiile ADN-ului în mod diferit. Se vizualizează dispunerea cromozomilor multicolori care modifică în diferite fragmente materialul genetic (ADN). Aceste modificări și alte anormalități genetice observate în CP sunt investigate viguros în diverse spitale în particular de Johns Hopkins, Baltimor. CP se poate transmite de la o generație la alta; s-a estimat că circa 10% din CP este ereditar. Numeroase sindroame transmise ereditar sunt cauze ale CP. Acestea sunt:

**CP familial.** Se moștenește autosomal dominant. Numeroși cercetători studiază vigilent pentru a descoperi noi cauze a CP în unele familii. Recent s-a demonstrat prezența unui locus susceptibil prezent pe cromozomul 4q32-34.

**Gena familială a cancerului de sân (BRCA2).** BRCA2 este cea de-a doua genă familială a cancerului de sân identificată. Recent, s-a demonstrat că circa 10% din CP sunt cauzate de defecte moștenite ale acestei gene. Un deficit particular în BRCA2 (o mutație numită 6174 del T) se găsește la aproape 1% de indivizi – descendenți evrei Așkenazi ceea ce ar putea explica rata mai înaltă de CP observată la evrei comparativ cu catolicii și protestanții. La 6% de evrei Așkenazi este o mutație/polimorfism de 11307 K, ceea ce sporește șansele lor de debut de cancer a tractului gastrointestinal, inclusiv pancreatic. BRCA – genă complexă modificată de

3350 AA s-a descoperit pe cromozomul 13q12. Aceasta este o componentă importantă a ciclului care protejează celulele de efectele alterării ADN. Majoritatea mutațiilor duc la alterări proteice și cancerul se dezvoltă în cazul când se pierde a doua copie. Adicional, BRCA2 s-a depistat a fi o genă tumorală. Mutația BRCA2 este markerul genetic cel mai frecvent identificat la pacienții cu CP familial. În afară de legătura cu CP, BRCA2 este asociată cu incidența crescută a cancerului de sân la bărbați, cancerul de prostată, cancerul vezicii biliare, căilor biliare și stomacului și a mielomului multiplu[15].

Sindromul Peutz – Jeghers este un sindrom ereditar foarte rar întâlnit. La persoanele afectate se dezvoltă polipi în intestinul subțire și pigmentarea buzelor. Acești polipi sunt dezvoltați din țesutul de la suprafața mucoasei intestinale. Sindromul se transmite autosomal dominant cu modificări cromozomiale a locusului 19p13.3. Mutațiile sunt bine raportate în gena LKB1/STK11 354. Pacienții cu sindrom Peutz – Jeghers au un risc crescut de a dezvolta diverse neoplasme, inclusiv CP. Acest sindrom include:

1. pigmentare peribucală;
2. pigmentarea degetelor;
3. hamartome pe parcursul sistemului digestiv;
4. CP și a intestinului subțire;
5. cancer colorectal.

Melanom familial. Sindromul Melanom Nev Multiplu Atipic familial (FAMMM) reprezintă un sindrom ereditar rar întâlnit. Persoanele afectate dezvoltă nevi cutanați și melanoame. Acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta CP. Din toți factorii moșteniți, circa 5–10% revin sindromului de melanom, sindromul nevelui displastic, FAMMM și sindromului Melanom–Astrocitom. Au fost suspectate gene susceptibile pentru melanom: CMM1 de pe cromozomul 1p36 și al doilea locus de pe 9p21 (gena implicată este CDKN2).

Sindromul FAMMM este asociat cu apariția CP. Studiile despre riscul apariției CP în aceste familii este relevant cu al factorului 13.4. Astrocitomul și sarcomul sunt multipli în unele melanoame familiale. Într-un studiu pe 159 de cazuri familiale de CP, 12% s-a determinat fenotipuri cutanate de FAMMM, pe când mutația genei CDKN2A a rămas neidentificată. Alte studii recente despre melanom și CP raportează mutații ale Gly93Trp.

Cancer de colon ereditar. HNPCC este caracterizat printr-o predispoziție ereditară de a dezvolta cancer de colon, cancer endometrial, cancer gastric, cancer ovarian și unele tipuri de cancer urogenital. Pacienții cu HNPCC au un risc crescut de a dezvolta CP. Întrădevăr, în HNPCC este prezent un ADN specific ce produce o instabilitate microsatelită, aceste modificări fiind detectate într-o fracție mică (circa 4%) în CP. Moștenirea autosomal dominantă include și genele MLH1, MSH2 și MSH6.

Pancreatita ereditară. Este o boală rară și se caracterizează prin dezvoltarea pancreatitei din tinerețe. Gena responsabilă de pancreatita ereditată este gena *trypsinogen* care produce mutație în cromozomul 7q35. Această genă codează cationic tripsinogenul, produce mutații, insuficiența mecanismelor de inactivare a tripsinei și în rezultat autodigestie pancreatică. Epiteliul pancreatic cronicizat produce o regenerare dereglată, servind drept factor de risc a CP. Acești pacienți au un risc crescut pentru pancreatită, insuficiența pancreasului exocrin, diabet zaharat și CP.

### **Bibliografie**

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer. 2002; 39: 99-166
2. Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al. Exocrine pancreatic cancer cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. Pancreas. 2003; 27: 143-149
3. Botnaru Victor. Compendiu de gastroenterologie. Cancerul pancreatic. Chișinău 2006: 366-373
4. Buligescu L. Semiologia pancreatică. Ecoendoscopia pancreasului. Tratat de hepatogastroenterologie, Vol II, 1999; 865-899

5. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 717-725
6. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA*. 2000; 283: 2552-2558
7. Gherasim L. *Medicina internă. Bolile digestive, hepatice și pancreatice. Cancerul pancreatic.* București 2002 Vol III:1037-1087
8. Ghidirim N. Cancerul zonei pancreatoduodenale. *Oncologie clinică*, 1998; 205-219.
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Learch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 169-170
10. Lowerfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2004; 34: 238-244
11. Mansher S, Anirban M. *Pancreatology* 2007; 7: 9-19
12. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir.* 2004; 59: 99-111
13. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary meat, dairy product, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 1115-1125
14. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Med Clin North* 1991; 6: 305-331
15. Otsuki M, Tashiro M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases. *Intern Med.* 2007; 46:109-113
16. Ozcelik H, Schmocker B, Di Nicola N, Shi XH, Langer B, Moore M, et al. Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients. *Not Genet* 1997; 16: 17-18
17. Partanen T, Hemminki K, Vainio H, Kauppinen T. Coffee consumption not associated with risk of pancreas cancer in Finland. *Prev Med.* 1995; 24: 213-216
18. Shabam Bashir and Neel Shah. Pancreatic Cancer-Diagnosis and Staging. *Indian Journal for the Practising Doctor.* Vol III, 2006
19. Stensvold I, Jacobsen BK. Coffee and cancer: a prospective study a 43000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control.* 1994; 5: 401-408
20. Tâbâră Gh. Cancerul pancreatic. *Ghid clinic de oncologie*, 2003; 422-435.
21. Qiu D, Kurosawa M, Lin Y, et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing of the JACC Study. *J Epidemiol.* 2005; 15: 157-167
22. Welsch T, Kleeff J, Seitz HK, Buchler P, Friess H, Buchler MW. Update on pancreatic cancer and alcohol-associated risk. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21: 69-75