

Pankreász megbetegedések epidemiológiájának, diagnosztikájának és kezelésének, valamint genetikai hátterének vizsgálata - Pankreász Regiszter

Rövid kutatási terv

A Pancreas Regiszter és biobank célja a hasnyálmirigy-betegségek kialakulásának, epidemiológiájának, diagnosztikájának és terápiájának megértése, valamint biomarkerek vizsgálata és a genetikai háttér feltérképezésének lehetővé tétele.

A regiszter adatai új beteg esetén prospektíven, régebben diagnosztizált betegnél az epidemiológiai adatok teljessége érdekében retrospektíven is feltölthetők.

A betegségcsoportba tartozik az akut hasnyálmirigy-gyulladás (AP), a krónikus (KP) és az autoimmun hasnyálmirigy-gyulladás (AIP), valamint a hasnyálmirigyrák (PR).

A betegeknek az anamnézisükkel, tüneteikkel kapcsolatos kérdésekre adott válaszai, valamint a pancreas betegséggel összefüggésben végzett vizsgálatainak eredményei, az elvégzett kezelések részletei bekerülnek a Pancreas Regiszterbe. A betegségek biomarkereinek vizsgálatához és a genetikai hátterük feltérképezéséhez – kizárólag a betegellátás során egyébként is indukált beavatkozások keretében, vagyis külön beavatkozás nélkül – biológiai minták gyűjtése is történik.

Általános bevezető

Az **AP** az egyik leggyakoribb gastrointestinalis betegség, amely világszerte sürgős kórházi kezelést igényel, hiszen a betegség jelentős morbiditással és mortalitással jár. Az AP éves előfordulása országonként változik: átlagosan körülbelül 13-80 eset fordul elő 100 000 lakósként. A betegség előfordulása folyamatos növekedést mutat az elmúlt évtizedekben. Az AP életet veszélyeztető szövődményekhez is vezethet! A 2012-es Atlantai klasszifikáció alapján a betegségnek három súlyossági foka van, míg az enyhe AP-ben nincsenek jelen lokális és szisztémás szövődmények és a mortalitás alacsony, középsúlyos és súlyos AP-ben szövődmények jelennek meg. Súlyos AP-ben a mortalitás elérheti a 15-25%-t. Számptalan prediktív rendszer létezik, de mindegyiknek megvannak a hiányosságai, éppen ezért a jelenlegi irányelvek háromdimenziós megközelítést javasolnak a betegség súlyosságának előrejelzésére.

A megfelelő terápia sok életet megmenthet! Annak ellenére, hogy számos elméleti- és klinikai vizsgálat történik a betegség megismerése érdekében, továbbra sem áll rendelkezésünkre specifikus terápia, amely eredményesen javítaná a betegség kimenetelét.

A **KP** a hasnyálmirigy idült, progresszíven kifejlődő megbetegedése, amely a mirigy exokrin és endokrin funkciójának jelentős mértékű károsodásához vezet. A KP előfordulási gyakorisága évente 2–23 / 100 000 ember. Előfordulása továbbra is növekszik, amelyet főként olyan életmódbeli tényezőknek tulajdonítanak, mint például az alkoholfogyasztás vagy a dohányzás. Noha a betegséget leginkább járóbeteg-ellátásban kezelik, számos betegnek sürgős kórházi felvételre van szüksége. A komplex patogenezis és a súlyos klinikai lefolyás miatt a KP nagy terhet jelent az egészségügyre és a társadalomra. A KP természetes lefolyása egy folyamatot képez. A nem-invazív és endoszkópos képalkotás fejlődése lehetővé tette a KP kezdeti morfológiai és funkcionális változásainak jobb felismerését, ám továbbra sem állnak rendelkezésre validált kritériumok a korai stádiumú KP diagnosztizálására.

A KP jelentős hatással van a betegek életére. A legtöbb esetben a fő tünetek a fájdalom, emésztési rendellenességek és súlycsökkenés, amelyek jelentősen rontják az életminőséget. A KP jelenlegi kezelése annak klinikai megnyilvánulásainak tüneti kezelésére korlátozódik, a bizonyítékokon alapuló terápiás megközelítések még mindig hiányoznak.

Jelentős áttörést jelentett az 1996-os felfedezés, miszerint a kationos tripszinogén gén (PRSS1) mutációja hozzájárul az örökletes pancreatitis kialakulásához. Azóta számos más gént azonosítottak, amelyek hajlamosítanak KP-re. Az evidencia ellenére a világ számos pontján továbbra sem megoldott a genetikai tesztelés.

Az **AIP** ritka megbetegedés, prevalenciája mindösszesen 0,82/100.00 lakos. Földrészenként és országoként is eltérő diagnosztikus kritériumok léteznek, mely nehezíti a diagnózist. Megjelenésében akár hasnyálmirigy daganatot utánozhat, azonban ez utóbbival ellentétben nem műtéti, hanem gyógyszeres kezelést igényel. A kórképnek két altípusa létezik, melyek klinikai és diagnosztikai jellegzetességei, valamint a geográfiai megoszlása is eltérőek. A regiszterrel lehetővé válik a betegség diagnosztikájának, kezelésének feltérképezése és a betegek egységes protokoll alapján történő követése.

A **PR** ritka betegségnek tekinthető, amelynek éves előfordulási aránya 10/100 000 lakos, ami azt a téves benyomást keltheti, hogy a betegségnek nincs társadalmi terhe. Ezzel ellentétben, Európában a pancreas daganatok előfordulása továbbra is növekszik, évente több mint 100000 új esetet diagnosztizálnak, és megközelítőleg ugyanannyi halálesettel jár. Átlagpopuláció szűrése nem hatékony, ezért csak a magas rizikójú betegcsoportban indokolt. A betegség a korai szakaszban nem okoz tüneteket, vagy az okozott tünetek nem jellegzetesek. Ezen jellemzője miatt, ez a daganat az egyik legrosszabb túlélési aránnyal bíró daganat típus. Az 5 éves túlélési arány még a fejlett, nyugati országokban is 6% körüli (a betegek 30%-a 12 hónapon belül elhalálozik). A késői diagnózis miatt a palliatív ellátás sok esetben továbbra is az egyetlen terápiás lehetőség.

A PR korai felismerésnek van a legfontosabb jelentősége. Az adatok azt mutatják, hogy Magyarországon nem egységes a betegség ellátása, és a betegek után követéséről is kevés adat áll rendelkezésre.

A vizsgálat célja

A Pancreas Regiszter és biobank célja a hasnyálmirigy-betegségek kialakulásának, epidemiológiájának, diagnosztikájának és terápiájának megértése, valamint biomarkerek vizsgálata és a genetikai háttér feltérképezésének lehetővé tétele.

A kutatás tudományos megalapozottságát alátámasztó irodalmi hivatkozások:

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179–87 e1–3.
2. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):539–48.
3. Gompertz M, Lara I, Fernandez L, Miranda JP, Mancilla C, Watkins G, et al. [Mortality of acute pancreatitis in a 20 years period]. *Rev Med Chil*. 2013;141(5):562–7.
4. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984–1995. *Br J Surg*. 1999;86(10):1302–5.
5. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1911–7.
6. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1–15.
7. Szmola R, Farkas G, Hegyi P, Czako L, Dubravcsik Z, Hritz I, et al. [Pancreatic cancer. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil*. 2015;156(8):326–39.
8. Dubravcsik Z, Farkas G, Hegyi P, Hritz I, Kelemen D, Lasztity N, et al. [Autoimmune pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil*. 2015;156(8):292–307.
9. Takacs T, Czako L, Dubravcsik Z, Farkas G, Hegyi P, Hritz I, et al. [Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil*. 2015;156(7):262–88.
10. Hritz I, Czako L, Dubravcsik Z, Farkas G, Kelemen D, Lasztity N, et al. [Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orv Hetil*. 2015;156(7):244–61.
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–11.
12. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61.

13. Hegyi P, Petersen OH. The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2013;165:1–30.
14. Hegyi P, Pandol S, Venglovecz V, Rakonczay Z Jr. The acinar-ductal tango in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut.* 2011;60(4):544–52.
15. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, O'Connell MR, Barmada MM, Elta GH, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut.* 2011;60(1):77–84.
16. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut.* 2002;51(6):849–52.
17. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(9):1467–71.
18. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90. doi: 10.3322/caac.20107
19. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed December 2013.
20. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
21. Barugola G, Partelli S, Marcucci S, et al. Resectable pancreatic cancer: who really benefits from resection? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3316-3322. doi: 10.1245/s10434-009-0670-7
22. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 58-62. doi: 10.1080/13651820701883148

A vizsgálat elrendezése

A rutin betegellátás folyamatában prospektív adatgyűjtés történik az ellátással párhuzamosan, anonim módon, retrospektív adatfeldolgozással. A vizsgálat multicentrikus, obszervációs jellegű. Külön intervencióval nem jár, a betegellátás folyamatát nem befolyásolja. A részt vevők kutatóhelyeken kívül magyar, ill. nemzetközi kutatóhelyek csatlakozására is számítunk és lehetőséget biztosítunk a mellékelt csatlakozási nyilatkozat segítségével.

Az **adatok** a gasztroenterológiai dokumentációk alapján az ambuláns megjelenéskor vagy a kórházi kezelés alatt, illetve közvetlenül a távozás után kerülnek rögzítésre. Az adatok feltöltése az internetes adatbázisba folyamatosan történik.

A betegek adatainak gyűjtése a mellékletben szereplő adatlap segítségével történik. Az adatgyűjtő laptól függetlenül a munkahely Betegazonosító lapot vezet, mely a monogram és a kódszám mellett tartalmazza a beteg nevét, születési dátumát, TAJ-számát.

Az adatlap teljes körű kitöltése után kerülhet sor az internetes adatbázisba történő adatbevitelre.

Az interneten keresztül minden munkahely csak a saját adatainak kezelését végezheti.

Az adatfeldolgozás, statisztikai elemzés az adatbevitelt követően történhet.

A vizsgálat csak olyan betegeken történne, akik gasztroenterológus/sebész szakorvosi javaslatra differenciál diagnosztikai okokból amúgy is vérvételre kerülnének.

Az adatok mellett a betegektől **biológiai minta vétele is történik.** Tervezzük: **(1)** teljes vér, **(2-3)** szérum és plazma, **(4)** széklet, **(5)** szövet.

Teljes vér

A betegektől a betegtájékoztatást illetve a beleegyező nyilatkozat aláírását követően 1 db 6 ml-es EDTA vérvételi csőben kerül vérminta levételre. A vérből DNS-t izolálunk és abból a pankreatitisszel asszociált mutációkat (PRSS1, SPINK1, CFTR, CTRC) illetve egyéb patofiziológiai szempontból felmerülő gének mutációit vizsgáljuk.

Szérum és plazma

1 db 6 ml-es EDTA és 1 db 10 ml-es natív vérvételi csőben kerül vérminta levételre IL6, IL12, procalcitonin és egyéb, a gyulladás és más patofiziológiához kapcsolódó biomarkereket tervezünk vizsgálni.

Széklet

Elasztáz aktivitást, mikrobiom összetételt és más patofiziológiához kapcsolódó biomarkereket tervezünk vizsgálni.

Szövet

Szövetmintát az egyébként is indikált rezekcióval egy időben, krónikus pankreatitisszel illetve pancreas tumorral diagnosztizált betegek hasnyálmirigyéből tervezük gyűjteni. Mintavétel céljából külön rezekció nem történik. Mintavételre kivétel nélkül a beteg szakorvos által történő tájékoztatása és beleegyező nyilatkozatának aláírása után kerülne sor. A mintavétel ellenőrizve, a beteg diagnózisát nem akadályozva, a Patológiai Intézet általi szövettani eredményekkel alátámasztva, nem rezekciós vonal mentén történne.

A biológiai minták a PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet biobankjában, valamint az a SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinikán lévő biobankban kerülnek tárolásra későbbi genetikai vizsgálat elvégzése céljából.

A betegektől történő mintavételt az Eü. M. 23/2002 rendelet 3.§.4. pontja ajánlását követve úgy terveztük, hogy a *betegek plusz orvosi beavatkozás ne történjen*, így minimalizáljuk a kutatásban résztvevő személyek esetleges károsodását. A vérvétel a betegtől történő diagnosztikus vérvétellel egy időben történne, ezáltal *a beteget a vizsgálat céljából nem kellene ismételtén véna punkciónak alávetni*, így számára ez plusz fájdalmat nem jelentene.

A humán genetikai vizsgálat céljából történő mintavétel előtt a résztvevő genetikai tanácsadás keretén belül tájékoztatásban részesülne a mintavétel céljáról, a vizsgálat elvégzésének vagy elmaradásának előnyeiről és kockázatairól, a lehetséges eredménynek az érintettet és közeli hozzátartozóit érintő esetleges következményeiről, a

genetikai minta és adat tárolásának módjáról, a résztvevő egyéb nyilatkozata hiányában a genetikai minta archivált gyűjteménybe való bekerüléséről. Továbbá a beteg tájékoztatásban részesülne arról, hogy jogosult a humángenetikai vizsgálat során keletkezett genetikai adat megismerésére illetve arról, hogy dönthet az általa szolgáltatott minta biobankban történő elhelyezéséről. A beteg a mintavételre vonatkozó beleegyezését írásban adja meg.

A minták gyűjtése, tárolása, dokumentációja

A biobanki mintagyűjtésnél orvosi beavatkozásra nem a kutatás céljából kerül sor, mintavétel (vérvétel és szövettani mintavétel, széklet valamint vizelet mintavétele) csak olyan egészségügyi intézetben történik, amelynek erre jogosultsága van. A mintakezelés a GDPR (az Európai Parlament és a Tanács (EU) 2016/679 rendelete) alapján történik.

A minták tárolása -80°C , és -20°C hűtőberendezésben történik.

A minták tárolásáról egymással összhangban elektronikus (számítógépes) és hagyományos (kézzel írott) dokumentáció készül. A dokumentációhoz csak a felelős személyek férnek hozzá.

A vérminták felhasználását csak az engedélyben megnevezett személyek számára, és csak az engedélyben körvonalazott kutatás céljaira biztosítjuk. A kutatásra átvett minták pontos számáról és megnevezéséről a kutató vagy a vizsgálóorvos aláírt nyilatkozatot készít minden alkalommal.

A 2008. évi XXI. törvény 23§ alapján a kódolt genetikai mintát, adatot és kódkulcsokat mind fizikailag és elektronikusan elkülönítve tároljuk. A 24§ alapján a személyazonosító adatokkal együttesen tárolt, valamint kódolt genetikai mintát illetve adatot tartalmazó nyilvántartás személyazonosító adatokat tartalmazó nyilvántartással nem kerül összekapcsolásra. A 26§ alapján a biobankban tárolt minden genetikai mintát és adatot valamint az ezekkel kapcsolatos minden eljárást, tevékenységet a genetikai minta és adattovábbítását az adatfelvételtől számított legalább 30 évig nyilvántartjuk, kivéve, ha az érintett a genetikai adatkezeléséhez adott beleegyezését visszavonja. Visszavonás esetén az érintett tájékoztatását követően valamennyi, a genetikai adatokra vonatkozó nyilvántartást megsemmisítjük.

A vizsgálat módszertana, megszervezése

A vizsgálat multicentrumos, prospektív adatgyűjtés, célja regiszter létrehozása, valamint kapcsolódó vér-, vizelet, széklet és szövetminták biobanki tárolása.

A mindenkor érvényben levő szakmai irányelv szerint elvégzett képalkotó-, labor- és szövettani vizsgálatok eredményeit, a pancreas betegek életminőségét, klinikai tünetek alakulását, esetleges szövődeményeket adatbázisban rögzítjük. Rendszerezzük a rutin vizsgálatok során mért paramétereiket, biobankban tároljuk a biológiai mintákat.

A betegek adatainak rögzítése elektronikus betegadat gyűjtő lapon történik a Melléklet szerint. Az adatok rögzítését és ellenőrzését képzett klinikai kutatási adminisztrátorok végzik.

A vizsgálat intervencióval nem jár, a szakmai protokollok előírásait követő rutin betegellátás menetét nem befolyásolja.

Betegtájékoztató, a beleegyező nyilatkozat aláírása

A vizsgálat kezdete előtt minden beteg írásos beleegyezést ad. A tájékoztatást végző személy a kutatás koordinátora által összeállított tájékoztató alapján a beteget a beteg számára érthető módon részletesen tájékoztatja a kutatás céljáról, menetéről, illetve arról, hogy a beteg kutatásba való beleegyezése önkéntes, azt bármikor akár szóban, akár írásban visszavonhatja anélkül, hogy ebből hátránya származna és ez esetben, a továbbiakban a vele kapcsolatos klinikai adatok még anonim módon sem kerülnek felhasználásra. A beteg bármikor kapcsolatba léphet, és további kérdéseket tehet fel a kutatás koordinátorának.

A vizsgálatban való részvétel teljesen önkéntes.

Publikációs elvek

A kapott eredményeket hazai és nemzetközi gasztroenterológiai folyóiratokban kívánjuk publikálni, kongresszusokon bemutatni.

Bevonási kritériumok

Minden olyan beteg, akinél pancreas betegség diagnosztizálásra került, 18 évnél idősebb, 18 évnél fiatalabb, cselekvőképes vagy cselekvőképtelen beteg, aki a vizsgálathoz hozzájárul.

Kizárási kritérium

A beteg beleegyezésének hiánya.

A beteg a vizsgálat folyamán visszavonja önkéntes hozzájárulását.

Milyen módon kívánnak alanyokat toborozni?

Adott intézményben minden újonnan diagnosztizált és gondozott pancreas beteg, 18 évnél idősebb, 18 évnél fiatalabb, cselekvőképes vagy cselekvőképtelen beteg bevonásra kerül, aki önkéntes beleegyezését adja.

Külön „toborzás” nem történik.

Hány főt vonnak be a vizsgálatba?

Centrumonként 50-300 beteg bevonása tervezett évente.

Milyen körből választják ki őket?

Rutin, napi betegforgalomban megjelenő betegekből.

Milyen nemű és korú alanyok vesznek részt a vizsgálatban?

18 év alatti és feletti nők és férfiak.

Milyen statisztikai módszerrel dolgozzák fel az adatokat?

A vizsgálat során gyűjtött adatok kiértékelése statisztikusok bevonásával és az SPSS programok segítségével történik.