

Protocollo di studio per un trial controllato sulla efficacia di uno screening del carcinoma pancreatico in Sicilia

Alberto Maringhini, &

Gruppo interdisciplinare per la gestione delle malattie del pancreas dell'ARNAS Civico di Palermo

Gruppo per la gestione della rete per le malattie pancreatiche dell'Assessorato alla Salute, Regione Siciliana

Consulenti per la stesura del protocollo e l'analisi dei risultati:

Suresh Chari, Mayo Clinic

Claudio Bassi, Direttore Chirurgia, Università di Verona

Peter Massone uve epidemiologo, IEO (non ha ancora aderito)

1. Premessa

1.1 epidemiologia del cancro del pancreas (CP)

1.2 pazienti per cui c'è evidenza di un rischio aumentato di CP

1.3 Fattibilità economica dello studio e razionalità ad eseguire lo studio

2. Materiali e Metodi

2.1 popolazione da esaminare

2.2 metodologia del reclutamento

2.3 randomizzazione

3. Medici di medicina generale da reclutare, specialisti, associazioni, mass media.

4. Descrizione esecuzione RNM e ColangioRNM

5. Gruppo "screening":

5.1 scheda clinica

- 5.2 radiologia
- 5.3 genetica
- 6. Gruppo “controllo”**
 - 6.1 scheda clinica
 - 6.2 ecografia
 - 6.3 genetica
- 7. Follow-up**
- 8. Linee guida pazienti con lesioni focali solide, liquide e miste**
- 9. Statistica**
- 10. Gestione fondi di ricerca**
- 11. Reperimento ulteriori fondi per prolungare lo studio**

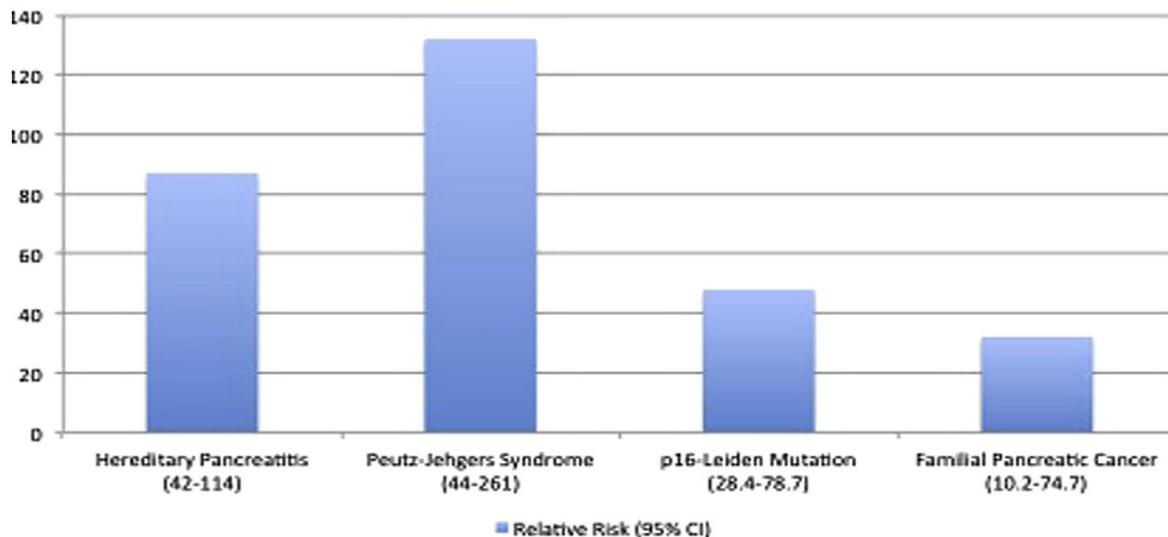
1 Premessa

1.1 Epidemiologia del CP

Il CP è proiettato per essere la decima causa di cancro nei paesi occidentali e la quarta causa di morte per cancro (1). Infatti, in oltre il 95% viene diagnosticato quando è in stadio avanzato e la sopravvivenza a 5 anni rimane del 6% (1). La resezione chirurgica del CP, in uno stadio precoce rimane la prospettiva potenziale più grande per la guarigione. Alla luce di tale premessa, sarebbe necessario avviare un programma di screening (2). Tuttavia, in considerazione della bassa incidenza del CP (10/100.000/anno) (4), un programma di screening sarebbe utile solo per i pazienti a rischio (PaR). Sono stati identificati diversi gruppi a rischio, sia su base ereditaria che per i CP sporadici, anche se non è stato mai eseguito un trial di validazione di uno screening.

1.2 Pazienti per cui c'è evidenza di un rischio aumentato

pazienti a rischio ereditario



Tab.1) da Bruenderman EH et al J Surg Res 194. 212-219; 2015

Rischio molto alto:

- Pancreatite cronica ereditaria. Frequentemente associata a mutazione nel gene tripsinogeno cationico PRSS1 o del gene inibitore della proteasi serina/SPINK1. Questa condizione conferirebbe un RR di 87 (CI 95% 42-114). Sintomi caratteristici sono gli attacchi di pancreatite ricorrente sin dalla infanzia e la familiarità per pancreatite (4). E' causata da una mutazione del gene STK11/LKB1 ed è associata a un rischio aumentato di vari tipi di neoplasie compreso il CP.
- La Sindrome di Peutz-Jeghers (6), con un RR del 132 (95% CI 44-261) con una media di esordio di 40.8 anni (\pm 16.2) e con un rischio durante la vita che va dal 3% a 30 anni sino a 11% a 70 anni. Sintomi di presentazione sono gli amartomi intestinali e le pigmentazioni muco cutanee, oltre ad una storia familiare della malattia.
- Un quarto della popolazione portatrice della sindrome familiare della mole multipla-melanoma con mutazione genetica CDKN2A/p16 hanno un rischio aumentato di CP, specie se hanno associata una mutazione p15/Leiden con un RR 47.8% (95%CI 28.4-78.7). Un sesto dei pazienti con tale mutazione svilupperebbe CP prima dei 75 anni. Sintomi tipici sono il melanoma e multipli nevi precursori, oltre ad una storia familiare.
- Cancro pancreatico familiare (7). Il rischio aumenta con il numero dei familiari affetti. Nei membri malati è stato identificato un difetto del gene PALLD.

Rischio moderato:

- Fibrosi cistica. E' stata identificata un'associazione tra la fibrosi cistica e il CP, ma la rarità delle due patologie impedisce di quantizzare correttamente il RR che attualmente è identificato in 5.3 (95% CI 2.4-10.1). Mutazioni recessive, senza fibrosi cistica, del gene CFTR è stato associato ad un elevato rischio di cancro in pazienti giovani (8,4% dei pazienti con cancro sotto i 60 rispetto al 4.1% dei pazienti senza cancro (7)
- Sindrome di Lynch. Il cancro del colon non associato a poliposi. In uno studio su 120 famiglie con la sindrome e mutazioni MSH2, MLH1, MSH6 sono stati identificati 22 casi di CP familiare (RR 2.3, OR 7.9 statisticamente non significativi)
- Tumore del seno, anemia di Fanconi, etc.

Table 2 Germline diseases associated with pancreatic cancer		
Disease	Affected gene (chromosome)	Remarks
Very high risk		
Familial atypical mole-multiple melanoma*	CDKN2A (9p21)	17% (95% CI 13–30%) of carriers develop pancreatic cancer vs 0.53–0.85% of noncarriers. ⁸¹ SIR for pancreatic cancer in CDKN2A mutation carriers is 38 (95% CI 10–97). ⁸⁰ Strong associations exist between pancreatic cancer and CDKN2A mutations ($P < 0.0001$). ⁸³ Increased pancreatic cancer risk (RR 46.6; 95% CI 24.7–76.4) for CDKN2A Leiden mutation carriers ⁸²
Hereditary pancreatitis*	Any of PRSS1, SPINK1, PRSS2, CTSC (7q35, 5q32, 7q35, 1p36.21)	Cumulative risk of pancreatic cancer for subjects with hereditary pancreatitis 40–55%; ^{82,84,84} SIRs 53 (95% CI 23–105), ⁸² 67 (95% CI 50–82), ⁸⁴ and 87 (95% CI 42–113), ⁸⁴ respectively
Peutz–Jeghers syndrome*	STK11 (19p13.3)	Risk of developing pancreatic cancer: 3–5%, 7–8%, 11% at ages 40, 60 and 70 years. ^{87,88} RR = 132 ⁸⁶
Familial pancreatic cancer	PALLD (4q32.3)	Conferred high risk of familial pancreatic cancer in one extended US kindred ⁸⁹
High and intermediate risk		
Cystic fibrosis*	CFTR (7q31.2)	RR 5.3 (95% CI 2.4–10.1) for pancreatic cancer in cystic fibrosis patients. ⁹² Young onset (<60 years old) of pancreatic cancer is more frequent in CFTR mutation carriers than in controls (8.4% vs 4.1%, $P = 0.006$) ⁹¹
Fanconi anemia and familial breast or ovarian cancer	BRCA2* (13q12.3)	RR 5.9 (95% CI 3.2–10.0) ⁹⁵ to 6.6 (95% CI 1.9–23.0). ⁹⁶ Accounts for 6% moderate to high-risk pancreatic cancer families. ⁹⁷ BRCA2 founder mutations seen in 4.1% pancreatic cancer cases vs 1.1% in cancer-free controls (OR 3.85, 95% CI 2.1–10.8; $P = 0.007$) ⁹⁸
	PALB2 (16p12)	Three (3%) carriers among 96 familial pancreatic cancer patients; none among 1,084 normal individuals ¹⁰¹
Familial adenomatous polyposis	APC (5q21–q22)	RR 4.46 (95% CI 1.2–11.4) for pancreatic cancer in affected patients ¹⁰²
Li–Fraumeni syndrome	TP53 (17p13.1)	1.3% of patients showed pancreatic cancer ¹⁰³
Lynch syndrome (human nonpolyposis colorectal cancer)	MSH2, MLH1 (2p22–p21, 3p21.3)	MSH2 carriers: familial RR 2.3 (not significant); OR 7.9 (not significant). MLH1 carriers: familial RR 5.6 ($P < 0.05$); OR 7.6 (not significant) ¹⁰⁴

*Findings replicated in several studies. Abbreviations: OR, odds ratio; RR, relative risk; SIR, standardized incidence ratio.

Tab. 2) da Raimondi S et al Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6. 699-708; 2009

Pazienti a rischio di CP sporadico

Rischio elevato

Il diabete di recente insorgenza, nei soggetti di età oltre 50 anni, ha un Rischio Relativo di 7.94 (7), tale rischio aumenta se la diagnosi di diabete si associa ad una perdita di peso di 2-4 Kg (8). Inoltre l'associazione del diabete di recente insorgenza con il fumo è fortemente a rischio rispetto al diabete isolato (7).

1.3 Fattibilità economica dello studio e razionalità ad eseguire lo studio.

Diversi studi sul CP hanno provato l'efficacia dello screening di individui ad alto rischio usando MRI/MRCP. Un recente studio ha dimostrato un relativo basso costo utilizzando tale tecnica diagnostica per anno di vita salvata (3).

Table 4 Cost analysis of pancreatic cancer screening protocol

	Based on Medicare costs for MRI abdomen + MRCP			Based on national average cost for MRI abdomen		
	Both	Men	Women	Both	Men	Women
Annual cost of MRI/MRCP, 2x/year	\$1,318.74	\$1,318.74	\$1,318.74	\$5,250.00	\$5,250.00	\$5,250.00
Peutz-Jeghers syndrome: begin screening at 30 years						
Total cost of screening (20 years)	\$26,374.80	\$26,374.80	\$26,374.80	\$105,000.00	\$105,000.00	\$105,000.00
Potential years of life added	41.3	39.9	42.5	41.3	39.9	42.5
Cost per year of life added (based on LE at 65 years)	\$638.62	\$661.02	\$620.58	\$2,542.37	\$2,631.58	\$2,470.59
Hereditary pancreatitis: begin screening at 45 years						
Total cost of screening (20 years)	\$26,374.80	\$26,374.80	\$26,374.80	\$105,000.00	\$105,000.00	\$105,000.00
Potential years of life added	27.9	26.5	29.1	27.9	26.5	29.1
Cost per year of life added (based on LE at 65 years)	\$945.33	\$995.28	\$906.35	\$3,763.44	\$3,962.26	\$3,608.25
Familial PC, p-16 Leiden carriers: begin screening at 50 years						
Total cost of screening (20 years)	\$26,374.80	\$26,374.80	\$26,374.80	\$105,000.00	\$105,000.00	\$105,000.00
Potential years of life added	23.1	21.7	24.3	23.1	21.7	24.3
Cost per year of life added (based on LE at 65 years)	\$1,141.77	\$1,215.43	\$1,085.38	\$4,545.45	\$4,838.71	\$4,320.99
New-onset diabetes over age 50, with weight loss or smoking history: screen for 3 years after diabetes dx						
Total cost of screening (3 years)	\$3,956.22	\$3,956.22	\$3,956.22	\$15,750.00	\$15,750.00	\$15,750.00
Potential years of life added	11.1	12.7	10.3	11.1	12.7	10.3
Cost per year of life added (based on LE at 65 years)	\$356.42	\$311.51	\$384.10	\$1,418.92	\$1,240.16	\$1,529.13

LE = life expectancy; MRCP = magnetic resonance cholangiopancreatography; MRI = magnetic resonance imaging; PC = pancreatic cancer.

Tab. 3) da Bruenderman EH et al Am J Surg. In press;2015

2 Materiali e Metodi

2.1 Popolazione da esaminare

Nello studio di screening saranno reclutati soggetti con elevato rischio relativo di sviluppare il cancro:

pazienti con rischio ereditario:

- Pancreatite cronica ereditaria. (età di inizio dello screening 50, in considerazione di una età media di esordio di 56.9 ± 11 anni) (9)
- Sindrome familiare della mole multipla-melanoma (inizio screening 50 anni. Media diagnosi di cancro 58 a (38-77a) (10)
- Sindrome di Peutz-Jeghers. Non esiste una definita età di riferimento, si sa che il rischio passa da 3-4 volte a oltre 10 (da 40 a 70 anni) per cui, se esistono familiari con cancro del pancreas lo screening inizia 10 anni prima dell'età del familiare più giovane con il cancro. Se non esiste familiarità, 40 anni è l'età di inizio dello screening (6)
- CP familiare . 10 anni prima dell'età del familiare più giovane con il cancro (3).

pazienti con rischio di CP sporadico

- Il diabete di recente insorgenza (3)

I pazienti affetti dalle patologie sopra indicate saranno reclutati e randomizzati.

2.2 Metodologia del reclutamento

Dovendo reclutare pazienti con patologie rare saremo coadiuvati da:

- Medici di medicina generale di tutta la Sicilia
- Specialisti delle patologie associate: dermatologi (melanoma), gastroenterologi/endoscopisti (Peutz Jegers), diabetologi/internisti (diabete)
- Associazioni di volontariato (ARCA, samot, ...)
- Mass Media (giornali, televisioni, etc)

2.3 Randomizzazione

I soggetti reclutati saranno visitati nei centri HUB, e se rientreranno nei criteri di ammissione, saranno randomizzati. Tutti i soggetti saranno sottoposti a visita e prelievo per le mutazioni genetiche correlate e segnalate in letteratura come associate

Dopo essere stati informati e dopo aver accettato e firmato il consenso informato saranno divisi in due gruppi:

Soggetti sottoposti a screening: eseguiranno RNM/ColangioRNM.

Se verranno visualizzate anomalie saranno seguiti come pazienti secondo le linee guida internazionali (EUS, biopsia, ERCP etc). Se gli esami radiologici risulteranno negativi i soggetti saranno rivalutati ad un anno.

I soggetti randomizzati come controllo eseguiranno solo una ecografia addominale e rinviati all'anno successivo per analogo iter diagnostico, se l'esame risulterà negativo.

3. Medici di medicina generale da reclutare, specialisti, associazioni, mass media.

I medici di medicina generale di tutta la Sicilia saranno reclutati a partecipare allo screening coinvolgendo le ASP, tramite l'Assessorato Regionale alla Salute e tramite le sigle sindacali e scientifiche. In ogni provincia saranno organizzate riunioni curate dai Centri Spoke ed un rappresentante dei centri HUB.

Gli specialisti, universitari, ospedalieri, convenzionati e liberi professionisti saranno coinvolti mediante le associazioni di branca, le ASP e l'Assessorato alla Salute.

L'ARCA (Sicilia), Associazione che si occupa della prevenzione e cura del CP da oltre 3 anni, sarà coinvolta nello studio organizzando eventi per raccogliere fondi e pubblicizzare, capillarmente, lo studio in tutta la Sicilia. Altre associazioni saranno invitate a partecipare per aiutare nel reclutamento dei soggetti a rischio.

4. RNM /ColangioRNM

Diverse tecniche di imaging sono state saggiate per il loro utilizzo nei protocolli di screening sul Cancro del pancreas: CT, EUS, MRI/MRCP

MRI/MRCP è risultata la scelta più adeguata per la sua provata efficacia diagnostica (SEN.../SPEC..) anche nel rilevare piccole lesioni, per il relativo basso costo, per la bassa percentuale di effetti collaterali e per la "accettabilità" da parte dei pazienti (3).

MRI PANCREAS

MR scanner Philips Ingenia 1,5 T

Bobina: Torso coil phased array 8 canali

L'indagine prevede:

- Sequenze per localizzatori

- BTFE assiali
- TFE T1 IP assiali
- TFE T1 OP assiali
- TSE T2W HR assiali
- TSE T2W HR coronali
- TSE T2W SPAIR
- DWI 3-b values

Lo spessore dello spazio esaminato è di 4 mm con gap di 0,4 mm

L'indagine viene completata con sequenze di colangio-Wirsungrafia

- SSh MRCP radiali
- SMRCP 3D HR volumetriche

e con sequenze dopo somministrazione di mezzo di contrasto (Gadobenato Dimeglumina)

- THRIVE BH dinamiche

La somministrazione di contrasto migliora la detezione delle piccole lesioni solide e dell' IPMN .

Tempo previsto 50 minuti

Il costo approssimativo, comprensivo di personale, apparecchiature e materiali di consumo, è di euro 500,00 per esame

Valutazione Statistica

A cura di Gabriella Dardanoni

5. Gestione Fondi

220.000 Euro

Reperimento ulteriori fondi di ricerca

1. ARCA fondi già raccolti per borsa di studio per un medico per un anno
2. Spettacolo da tenere Teatro della Verdura (offerto dal Dr Francesco Giambrone e Amm Comune) Concerto x Pavarotti o Fabrizio De Andrè
3. Partita del cuore (Palermo Calcio o solo dilettanti, tipo magistrati e detenuti etc etc (dedicata a Giacinto Facchetti morto per carcinoma del pancreas)
 - 2 borse per giovani medici che lavoreranno part-time con il centro promotore (ARNAS Civico), requisito preferenziale, ma non indispensabile, specializzazione nel Corso di Medicina Generale (1.000 € netti al mese)
 - 1 segretaria per lo studio, a tempo pieno con esperienza informatica generale (conoscenza del programma Excel per caricamento dati)
 - Spese per RNM/ColangioRNM (da rivedere con Mimmo Messina)
 - Spese per le aziende ospedaliere (tempo dei dirigenti medici di ruolo impiegati nello studio)
 - Spese valutazione statistica (Assessorato Dssa Dardanoni (gratis)? Borsista part time?)
 - Congresso con consulenti (Suresh Chari, Mayo Clinic, Clausio Bassi (Università di Verona, Peter Massoneuve (IEO, non ha ancora aderito)
 - Spese viaggio per i consulenti e per la presentazione dello studio prima e di risultati dopo a congressi nazionali ed internazionali (

Cronologia ricerca

2015

Luglio riunione costituzione rete

Settembre presentazione protocollo comitato bioetico, b asndo borse di studio

Ottobre congresso con gli ospiti-consulenti

Novembre inizio studio

2016

Novembre valutazione dati preliminari ed eventuale modifica protocollo

2017

Novembre valutazione risultati e decisione su continuazione studio.

b

Bibliografia

1. Siegel R et al Cancer Statistics 2013. CA Cancer J clin 2013
2. Bruenderman EH et al J Surg Res 194: 212-219; 2015
3. Bruenderman EH et al Am J Surg. In press; 2015
4. Canto MI et al, GUT 62: 339-347; 2013
5. Lowenfels AB et al Med Clin North Am 84:565; 2000
6. Latchford A et al. Br J Surg 93: 1446-1455; 2006
7. Raimondi S et al Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6: 699-708; 2009
8. Chari ST et al gastroenterology 129: 50; 2005
9. Lowenfels AB et al J Natl Cancer 1997; 89: 442-6
10. Vasen HFA et al Int J Cancer 2000; 87:809-811
- 11.