

**Univerzita Karlova**  
**1. lékařská fakulta**  
Autoreferát disertační práce



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**Patofyziologie chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu**  
*Chronická pankreatitida a karcinom pankreatu*

**MUDr. Peter Mačina**  
Praha 2019

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

**Obor:** Fyziologie a patofyziologie člověka

**Předseda oborové rady:** prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

**Školící pracoviště:** Klinika hepatogastroenterologie,  
Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

**Školitel:** doc. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## OBSAH

ABSTRAKT .....	4
ABSTRACT .....	5
SEZNAM SKRATEK .....	6
ÚVOD DO PROBLÉMU .....	7
CÍLE PRÁCE .....	8
METODY .....	9
1. Autoimunitní pankreatitida a karcinom pankreatu .....	9
1A. Retrospektivní analýza .....	9
1B. Prospektivní sledování .....	9
1C. Systematické scoping review .....	9
2. Společná genetická predispozice chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu .....	10
Studovaná populace .....	10
Selekce SNP .....	10
VÝSLEDKY .....	10
1. Autoimunitní pankreatitida a karcinom pankreatu .....	11
1A. Retrospektivní analýza .....	11
1B. Prospektivní sledování .....	11
1C. Systematické scoping review .....	12
2. Společná genetická predispozice chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu .....	13
Efekt SNPs na susceptibilitu ke KP .....	13
Efekt SNPs na susceptibilitu k CHP .....	13
1. Autoimunitní pankreatitida a karcinom pankreatu .....	14
2. Společná genetická predispozice chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu .....	16
ZÁVĚRY .....	18
1. Autoimunitní pankreatitida a karcinom pankreatu .....	18
2. Společná genetická predispozice chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu .....	18
REFERENCE .....	19
SEZNAM PUBLIKACÍ .....	21

## ABSTRAKT

Chronická pankreatitida je rizikovým faktorem vzniku karcinomu pankreatu. Přesný mechanismus, jakým vede chronický zánět pankreatu ke vzniku malignity, není doposud znám, předpokládá se i možnost společné genetické predispozice obou onemocnění. U autoimunitní pankreatitidy nebyla taková asociace doposud popsána.

Cílem naší práce bylo přispět k hlubšímu porozumění vztahu mezi chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu. Studium propojení těchto dvou onemocnění probíhalo synchronně ve dvou projektech. První se zaměřil na výskyt karcinomu pankreatu u pacientů s autoimunitní pankreatitidou. V druhém projektu jsme sledovali výskyt genetických variant asociovaných s chronickou pankreatitidou u pacientů s karcinomem pankreatu.

V retrospektivní studii vlastního souboru pacientů jsme jako jedni z prvních ve světě prokázali výskyt karcinomu pankreatu u pacientů s autoimunitní pankreatitidou a jako prozatím jediní jsme definovali charakteristiku takových pacientů. K posouzení asociace těchto onemocnění jsme provedli systematické review, kde jsme identifikovali všechny publikované případy koincidence karcinomu pankreatu a autoimunitní pankreatitidy; incidence karcinomu v populaci pacientů s autoimunitní pankreatitidou byla obdobná jako u pacientů s jinou chronickou pankreatitidou. Na základě těchto poznatků lze usuzovat na autoimunitní pankreatitidu jako rizikový faktor v etiopatogenezi karcinomu pankreatu.

K posouzení možné společné genetické susceptibility chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu jsme provedli case-control analýzu 5 vybraných rizikových genových lokusů pro chronickou pankreatitidu u pacientů s chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu. U 4 z 5 studovaných variant jsme potvrdili jejich význam v susceptibilitě k vzniku chronické pankreatitidy a dokázali jsme vyloučit významné překrytí běžných rizikových lokusů (tzn. lokusů s vysokou frekvencí v běžné populaci) mezi chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu.

## **ABSTRACT**

Chronic pancreatitis is considered a risk factor for pancreatic cancer. An exact mechanism how chronic inflammation of the pancreas leads to pancreatic cancer is not yet understood; the possibility of a shared genetic predisposition for both diseases is also assumed. A similar association in patients with AIP has not yet been demonstrated.

The aim of our work was to expand the knowledge about relationship between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. We studied the association of the diseases in two synchronous projects. In the first one, we examined the occurrence of pancreatic cancer in patients with autoimmune pancreatitis. In the second project, we investigated the presence of genetics variants associated with chronic pancreatitis in patients with pancreatic cancer.

In the retrospective study of our cohort of patients, we were one of the very first in the world to show occurrence of pancreatic cancer in patients with autoimmune pancreatitis, and as the only one, we have defined the characteristics of such patients. To assess the association of the diseases, we performed a systematic review where we identified all reported cases of coincidence of pancreatic cancer and autoimmune pancreatitis; the incidence of cancer in patients with autoimmune pancreatitis was similar to that of patients with other chronic pancreatitis. Based on these findings, autoimmune pancreatitis might be considered as a risk factor in the etiopathogenesis of pancreatic cancer.

To assess the possible shared genetic susceptibility of chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma, we have performed a case-control analysis of 5 selected risk gene loci for chronic pancreatitis in patients with chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. In 4 of the 5 variants studied, we confirmed their significance in the susceptibility to chronic pancreatitis, and we were able to rule out the significant overlap of common susceptibility loci (i.e., loci with high frequency in the general population) between chronic pancreatitis and pancreatic cancer.

## SEZNAM SKRATEK

CHP	- chronická pankreatitida
AIP	- autoimunitní pankreatitida
LPSP	- lymfoplazmocytární sklerozující pankreatitida
IDCP	- idiopatická duktocentrická pankreatitida
IgG4	- imunoglobulin G4
KP	- karcinom pankreatu
PanIN	- pankreatická intraepiteliální neoplázie
ICDC	- international consensus diagnostic criteria
SNPs	- jednonukleotidové polymorfismy
GWAS	- celogenomová asociační studie
MUM1L1	- multiple myeloma oncogene 1 like 1
MTPAP	- mitochondrial poly(A) polymerase
CLDN2	- Claudin 2
MORC4	- MORC family CW-type zinc finger 4
PRSS1	- serine protease 1
PRSS2	- serine protease 2
FUT2	- fukosyltransferáza 2
CTRC	- chymotrypsin C
SPINK1	- serine protease inhibitor, Kazal type 1
CFTR	- cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

## ÚVOD DO PROBLÉMU

Chronická pankreatitida (CHP) je onemocnění charakterizované progresivním a ireverzibilním poškozením žlázy s následnou alterací endokrinní a exokrinní funkce. Společnými histopatologickými znaky jsou fibróza, acinární atrofie, chronický zánět a přestavba pankreatických vývodů. V některých případech jsou přítomny i kalcifikace a lymfoplazmocytární infiltrace.

Autoimunitní pankreatitida (AIP) se ve skupině chronických pankreatitid vymezuje specifickým klinickým, laboratorním, radiologickým a histologickým nálezem, přičemž svou klinickou manifestací často napodobuje karcinom pankreatu. Důležitým rysem AIP je významná odpověď na imunosupresivní léčbu s možností úplné regrese onemocnění a zhojením ad integrum. V současnosti rozeznáváme dva podtypy AIP – typ 1, neboli LPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis – lymfoplazmocytární sklerozující pankreatitida), jenž je považován za pankreatickou manifestaci IgG4 systémového sklerozujícího onemocnění, a typ 2 – IDCP (idiopathic duct-centric pancreatitis – idiopatická duktocentrická pankreatitida). Tyto dva podtypy AIP se od sebe liší nejenom histologickým nálezem, ale rovněž epidemiologickou charakteristikou a přirozeným průběhem nemoci.

Chronická pankreatitida je rizikovým faktorem vzniku karcinomu pankreatu (KP). Referenční mezinárodní studie odhadla kumulativní riziko KP u pacientů s CHP (zejména etylické etiologie) na 1,8% při trvání nemoci 10 let a 4% při době sledování 20 let<sup>1</sup>. Riziko bylo nezávislé na věku, pohlaví a etiologii pankreatitidy. Tato studie byla ale posléze kritizována pro svůj retrospektivní charakter a heterogenitu. V roce 2002 publikoval Malka výsledky prospektivní, single centre studie, která prosta limitací předchozí práce prokázala jednoznačnou souvislost mezi CHP a KP s kumulativním rizikem malignity 1,1% po 5 letech a 1,7% po deseti letech sledování<sup>2</sup>. V další prospektivní studii s velkým počtem pacientů byla incidence karcinomu pankreatu u pacientů s chronickou pankreatitidou stanovena na 4%<sup>3</sup>.

Někteří autoři hodnotili tuto asociaci jako zavádějící vzhledem k přítomnosti společných rizikových faktorů u obou nemocí, příkladem je nadměrná konzumace alkoholu, kouření cigaret a sdílení některých environmentálních faktorů<sup>4</sup>. Navzdory těmto pochybnostem řada dalších studií jasně prokázala asociaci CHP s vyšším rizikem KP. Toto spojení mezi CHP a KP se jeví být silnější u některých podtypů chronické pankreatitidy, jako je například tropická nebo hereditární pankreatitida; u autoimunitní pankreatitidy nebyla prozatím tato asociace prokázána.

Přesný mechanismus vzniku karcinomu pankreatu v terénu chronické pankreatitidy nebyl jasně definován, předpokládá se ale kaskáda změn které vedou k akumulaci poškození DNA, vzniku dysplázie a rozvoji PANIN jako prekurzoru karcinomu. S ohledem na asociaci alterace některých genů se vznikem chronické pankreatitidy na jedné straně a chronickou pankreatitidou jako rizikovým faktorem karcinomu pankreatu na druhé straně, lze uvažovat o spojení mezi geny podmiňujícími chronickou pankreatitidu a karcinom pankreatu.

## **HYPOTÉZY**

- A. Autoimunitní pankreatitida je rizikovým faktorem rozvoje karcinomu pankreatu.
- B. Genetická predispozice k chronické pankreatitidě přispívá ke zvýšené susceptibilitě vzniku karcinomu pankreatu.

## **CÍLE PRÁCE**

- A. Objasnit vztah mezi autoimunitní pankreatitidou a karcinomem pankreatu a to jak retrospektivním zhodnocením koincidence autoimunitní pankreatitidy a karcinomu pankreatu u pacientů s autoimunitní pankreatitidou podstoupivších resekci pankreatu, tak i prospektivním sledováním kohorty pacientů s autoimunitní pankreatitidou a analýzou všech publikovaných případů koincidence autoimunitní pankreatitidy a karcinomu pankreatu.
- B. K posouzení možné společné genetické susceptibility chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu provést case-control analýzu vybraných rizikových loci pro chronickou pankreatitidu u pacientů s chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu.



## METODY

### 1. Autoimunitní pankreatitida a karcinom pankreatu

#### 1A. Retrospektivní analýza

Provedli jsme retrospektivní analýzu údajů všech pacientů, kteří od ledna 2000 do července 2013 podstoupili v Institutu klinické a experimentální medicíny resekci pankreatu pro fokální expanzi pankreatu. Indikací k chirurgickému zákroku bylo podezření na nádor pankreatu založené na klinickém obrazu, nálezu zobrazovacích metod a laboratorním vyšetření.

#### 1B. Prospektivní sledování

Do studie byli zahrnuti všichni pacienti s diagnózou AIP sledování na klinice hepatologie IKEM. Diagnóza byla stanovena na základě ICDC kritérií. Pacienti byli sledováni prospektivně v 6 měsíčních intervalech, zaznamenali jsme symptomy, biometrii a laboratorní nález včetně Ca19-9. Jednou ročně, či v případě potíží, byla u pacientů provedena ultrasonografie břicha.

#### 1C. Systematické scoping review

Analýzu jsme provedli v souladu s platnými pokyny k tvorbě scoping review<sup>5</sup>. Review otázka „Výskyt karcinomu pankreatu u pacientů s autoimunitní pankreatitidou“ byla vytvořena pomocí nástroje PEO.

Klíčová slova použitá pro vyhledávací strategii byla upravena podle odborných termínů a tezurů použitých databází, vyhledávání bylo provedeno v dubnu 2016, použité databáze byly MEDLINE, EMBASE, Scopus and Web of Science. Vyhledávací strategie je uvedena v schématu č. 1.

**Schéma č. 1:** vyhledávací strategie.

1	autoimmune pancreatitis
2	AIP
3	lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis
4	LPSP
5	Idiopathic duct-centric pancreatitis
6	IDCP
7	<b>1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6</b>
8	cancer
9	carcinoma
10	pancreatic cancer
11	pancreatic carcinoma
12	neoplasm
13	neoplasia
14	malignancy
15	malignity
16	<b>8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15</b>
17	<b>7 AND 16</b>

## 2. Společná genetická predispozice chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu

### Studovaná populace

Pro účely této studie bylo retrospektivně shromážděno 3165 pacientů s karcinomem pankreatu (KP), 365 pacientů s chronickou pankreatitidou (CHP) a 5787 zdravých kontrol z devíti států (Itálie, Řecko, Německo, Česká republika, Spojené Království, Litva, Polsko, Nizozemí, Japonsko). V tabulce 1 je shrnuta charakteristika populace. Případy byly definovány jako pacienti s potvrzenou diagnózou KP nebo CHP. Kontroly byly rekrutovány v těch samých centrech nebo lokalitách jako případy.

### Selekce SNP

Studováno bylo pět běžných jednonukleotidových polymorfismů (SNPs), které byly identifikovány pomocí celogenomové asociační studie (GWAS) jako alely predisponující k rozvoji CHP<sup>6</sup>. Jiné rizikové alely nejsou toho času dle GWAS katalogu (<https://www.ebi.ac.uk/gwa>) známy. Specificky byly vybrány: MUM1-like 1 (MUM1L1-CXorf57)-rs379742 na chromozomu X (Xq22.3), Protease, Serine 1/2 (PRSS1-PRSS2)-rs10273639 na chromozomu 7 (7q34), KIAA1462- mitochondrial poly(A) polymerase (MTPAP)-rs2995271 na chromozomu 10 (10p11.23), sterile alpha motif domain containing 12 - TNF receptor superfamily member 11b (SAMD12-TNFRSF11B)-rs11988997 na chromozomu 8 (8q24) a Claudin 2 (CLDN2)-rs12688220 na chromozomu X (Xq22.3-q23). Genotypizace pro poslední z těchto SNP nebyla úspěšná, proto byl vybrán SNP MORC family CW-type zinc finger 4 (MORC4)-rs12837024 jako „proxy“ funkční varianty, s kterou je v těsné vazebné nerovnováze ( $r^2=0.951$  v HapMap release 21).

**Tabulka č. 1.** Studovaná populace

	případy KP	případy CHP	kontroly
<b>Země/region</b>			
Německo	1,083	148	1,802
Itálie	963	89	1,657
Řecko	99	0	205
Česká republika	256	25	494
Polsko	89	91	269
Litva	57	0	185
Nizozemsko	113	3	102
Spojené království	94	0	176
Japonsko	160	0	706
Celkem	2,914	356	5,596
<b>Pohlaví</b>			
Muži	57.2%	71.2%	52.4%
Ženy	42.8%	28.8%	47.6%
<b>Medián věku</b>	51	66	58
<b>(25. – 75. percentil)</b>	42-62	58-72	49-66

## VÝSLEDKY

### 1. Autoimunitní pankreatitida a karcinom pankreatu

#### 1A. Retrospektivní analýza

Ve sledovaném období bylo na našem pracovišti provedeno celkem 295 resekcí pankreatu u 201 mužů (68%) a 94 žen (32%) s mediánem věku 61 (36-78) let. U 15 pacientů (5,1%, 12 mužů, 3 ženy, věkový medián 57 (35-67) let) byla na základě histologického nálezu stanovena diagnóza AIP. Indikací k výkonu byla u 13 pacientů (87%) suspektní léze v oblasti hlavy pankreatu, u dvou pacientů byla expanze v oblasti kaudy. Šest pacientů (40%) bylo diagnostikovaných jako AIP 1. typu (všichni muži, medián věku 53 (46-67) let), devět pacientů (60%) mělo v resekatu nález charakteristický pro AIP 2. typu (6 mužů, 3 ženy, medián věku 58 (35-64) let).

U šesti pacientů (40%) s AIP (2 s AIP 1. typu, 4 s AIP 2. typu) byl v resekované tkáni rovněž přítomen duktální adenokarcinom pankreatu. U pěti z nich byl nádor lokalizovaný v hlavě pankreatu, u jednoho byla postižená kauda. Charakteristika pacientů s AIP s a bez KP je shrnuta v tabulce 2. Všichni pacienti s AIP a KP byli muži s věkovým mediánem 60,5 (54-67) let. Všichni pacienti s AIP a KP měli v anamnéze výrazný váhový úbytek (medián 15,5 (8-50) kg), který byl signifikantně větší, nežli váhový úbytek zaznamenaný u šesti z devíti pacientů s AIP bez KP (medián 8,5 (3-12) kg,  $p=0,03$ ). Pacienti s karcinomem byly signifikantně starší (medián věku 60,5 vs 49 let,  $p=0,045$ ) a častěji byl u nich recentně (do 6 měsíců před resekcí) diagnostikován diabetes mellitus (67% vs 11%,  $p=0,09$ ). Anamnéza kouření se u obou skupin významně nelišila (56% u pacientů s AIP bez KP, 67% pacientů s AIP a KP), stejně tak nebyl nalezen rozdíl v přítomnosti ikteru.

**Tabulka č. 2:** Charakteristika pacientů s autoimunitní pankreatitidou s a bez karcinomem pankreatu; n (%)

	AIP bez KP	AIP s KP	P hodnota
Celkem	9 (60)	6 (40)	
AIP 1. typu	4 (44)	2 (33)	
AIP 2. typu	5 (56)	4 (67)	
Pohlaví (muži)	6 (67)	6 (100)	
Věk	49 (35-64)	60.5 (54-67)	0.045
Kouření	5 (56)	4(67)	
Recentně diagnostikovaný diabetes	1 (11)	4 (67)	0.09
Jiné autoimunitní onemocnění	4 (44) <sup>1</sup>	0	
Předchozí anamnéza onemocnění pankreatu	5 (56) <sup>2</sup>	1 (17) <sup>3</sup>	
Ikterus	3 (33)	4 (67)	
Úbytek hmotnosti	6 (67)	6 (100)	
- v kilogramech	8.5 (3-12)	15.5 (8-50)	0.03
Lokalizace fokální léze (hlava pankreatu)	8 (89)	5 (83)	
Ca 19-9 (norma 0-27 kU/l)	35.2 (2.5-300)	89.8 (19.8-110)	

Kvantitativní údaje jsou vyjádřeny jako medián (rozsah), kvalitativní údaje jako absolutní hodnota s procenty.

<sup>1</sup>1× IgG4-asociovaná sklerozující cholangitida, 1× IgG4-asociovaná sialadenitida, 1×M. Crohn, 1× autoimunitní tyroiditida; <sup>2</sup>2×chronická pankreatitida, 3×akutní pankreatitida; <sup>3</sup>1×chronická pankreatitida; AIP: autoimunitní pankreatitida; KP: karcinom pankreatu

#### 1B. Prospektivní sledování

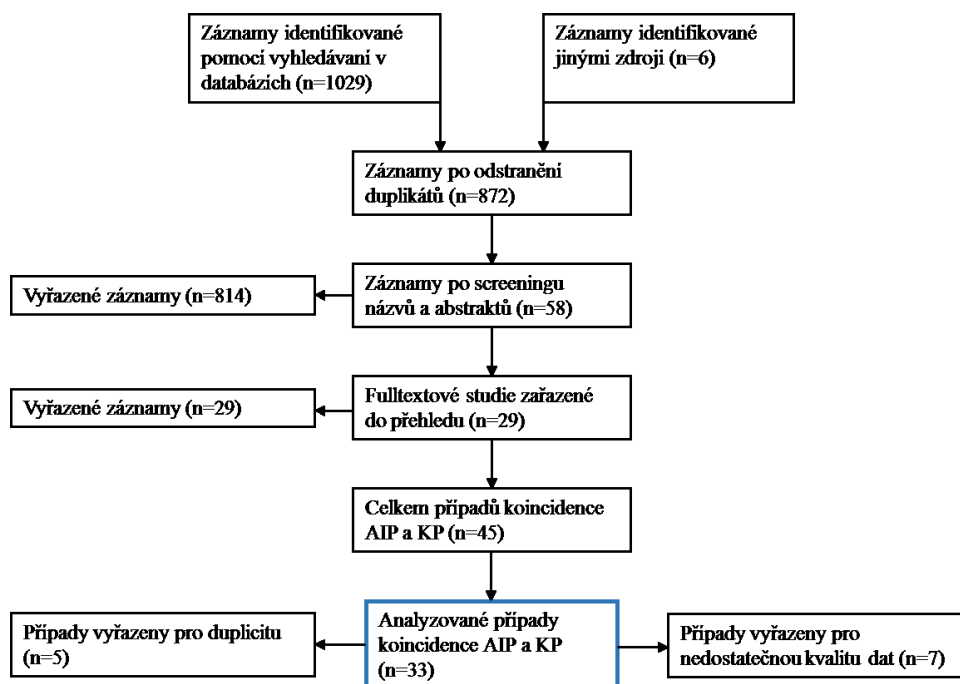
Prospektivně bylo sledováno 12 pacientů (8 mužů, 4 ženy) s mediánem věku v době diagnózy nemoci 51 let (36-70). Deset pacientů podstoupilo před stanovením diagnózy

resekci pankreatu. Postižení jiného orgánu bylo zaznamenáno u 7 pacientů. U poloviny pacientů byla podávána imunosupresivní léčba. Při mediánu sledování 93 měsíců (14-124) nebyl zaznamenán ani jeden případ karcinomu pankreatu.

### 1C. Systematické scoping review

Celkem bylo na základě vyhledávacího algoritmu nalezeno 1035 článků, po vyloučení 163 duplikátů jsme prozkoumali názvy a abstrakta 872 unikátních článků, 814 článků jsme vyřadili, neboť se jejich abstrakty nezabývali námi studovaným problémem. Po získání a přečtení celého textu zbývajících 58 článků jsme vyřadili 29 studií, v kterých nebyl nalezen údaj o výskytu karcinomu pankreatu v studované populaci. K analýze jsme použili 29 článků (10 popisů případů, 1 série případů, 1 studie případů a kontrol, 12 retrospektivních a 5 prospektivních longitudinálních studií), ve kterých jsme identifikovali 45 případů koincidence karcinomu pankreatu a autoimunitní pankreatitidy. Pro podezření na duplicitu 5 případů ve více studiích jsme tyto případy vyřadili. Dalších 7 případů bylo vyřazeno z podrobnější analýzy pro absenci dodatečných informací (vyjma údaje o koincidenci karcinomu s autoimunitní pankreatitidou). Detailní proces vyhledávání a výběru studií je znázorněn v schématu č. 2.

Schéma č. 2: diagram vyhledávání literatury



Celkem bylo tedy analyzováno 33 případů koincidence karcinomu pankreatu a autoimunitní pankreatitidy. Údaj o věku a pohlaví pacientů byl znám u 28 z 33 případů. Karcinomu pankreatu se vyskytnul u 23 mužů a 5 žen s autoimunitní pankreatitidou, medián věku byl 69.5 let (52-83). Většina pacientů měla AIP 1. typu, jeden pacient měl AIP 2. typu, u jednoho pacienta byla diagnóza stanovena jako AIP-NOS. Jedna třetina pacientů měla difúzní formu AIP, zbylí pacienti byli diagnostikováni s fokální formou onemocnění (75% z nich mělo postižení hlavy pankreatu).

Synchronní diagnóza AIP a KP byla stanovena u 11 pacientů, u 22 pacientů byl zaznamenán metachronní výskyt onemocnění. V metachronní skupině byl medián intervalu

mezi diagnózou AIP a KP 66,5 měsíců (2-186). U většiny pacientů (86%) byl karcinom diagnostikován po více než dvou letech sledování s AIP, u více než poloviny (55%) byla malignita zaznamenána až po pěti letech.

Lokalizace karcinomu byla stejná v hlavě a těle pankreatu (po 8 případech), u jednoho pacienta byl lokalizován karcinom v kaudě. U většiny pacientů (70%) vyvstal karcinom v části pankreatu postižené AIP.

Vedle charakteristiky pacientů s koincencí AIP a KP jsme sledovali i četnost karcinomu pankreatu v dlouhodobě sledovaných souborech pacientů s AIP. Do analýzy bylo zahrnuto 18 studií (12 retrospektivních a 5 prospektivních studií a jedna studie případů a kontrol). Tři studie (1 retrospektivní, 1 prospektivní a studie případů a kontrol) byly vyloučeny pro podezření na duplicitu souboru, jelikož se jednalo o práce od stejných autorů na obdobné téma. Do analýzy byla od stejného autora vybrána studie publikovaná později, nebo s větším počtem pacientů. Po této korekci bylo v longitudinálních studiích zaznamenáno 29 případů karcinomu pankreatu u 2616 sledovaných osob. Průměrná doba sledování na 1 pacienta byla 57 měsíců (tabulka č. 8). To znamená, že do pěti let sledování vyvinulo 1,1% pacientů s AIP karcinom pankreatu. V případě další korekce analýzy spočívající v odstranění mezinárodních nebo národních multicentrických studií (kde je opět vysoké riziko duplicity pacientů) – tzn. studii od Harta z roku 2013 a Kamisawu z roku 2009 by byl celkový počet případů karcinomu pankreatu 21 na 989 dlouhodobě sledovaných pacientů s AIP (2,1%) za průměrnou dobu sledování 57 měsíců.

## ***2. Společná genetická predispozice chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu***

### **Efekt SNPs na susceptibilitu ke KP**

U kavkazského obyvatelstva jsme zjistili, že nosiči minor alely PRSS1-PRSS2-rs10273639 mají zvýšené riziko vzniku KP (OR heterozygotní = 1,13, 95% CI 1,01-1,27,  $p = 0,039$  a OR homozygotní = 1,19, 95% CI 1,02 až 1,38,  $p = 0,023$ ). Pro ostatní vybrané SNP nebyla prokázána statisticky významná asociace. Při stratifikované analýze zvláště pro jednotlivé země nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly ani asociace. U japonské populace nebyly pozorovány žádné signifikantní asociace.

### **Efekt SNPs na susceptibilitu k CHP**

Všechny vybrané SNPs byly asociovány s chronickou pankreatitidou, s výjimkou KIAA1462-MTPAP-rs2995271. Nejsilnější asociace byly pozorovány u minor alely PRSS1-PRSS2-rs10273639 se snížením rizika CHP (OR heterozygotní = 0,51, 95% CI 0,39-0,67,  $p = 1,10 \times 10^{-6}$ , OR homozygotní = 0,60, 95% CI 0,42-0,85,  $p = 0,004$  a  $p_{trend} = 0,0009$ ) a u MORC4-rs12837024 se zvýšeným rizikem CHP (OR heterozygotní = 1,78, 95% CI 1,20-2,64,  $p = 0,0049$ , OR homozygotní = 2,07, 95% CI 1,55-2,77,  $p = 7,00 \times 10^{-7}$  a  $p_{trend} = 9,68 \times 10^{-11}$ ).

## DISKUZE

### 1. Autoimunitní pankreatitida a karcinom pankreatu

AIP a KP mají v řadě případů podobnou klinickou manifestaci, jejich léčba se ale dramaticky liší. Typicky je u staršího pacienta s bolestí břicha prokázána fokální expanze pankreatu způsobující obstrukční ikterus. Pacient, u kterého prokážeme AIP, je léčen kortikosteroidy s následným ústupem expanze a symptomů. Tato léčba pacienta ušetří náročné a rizikové operace zatížené vysokou morbiditou a nezanedbatelnou mortalitou. Naopak pacient, u kterého je příčinou KP, má jedinou šanci na přežití při promptní chirurgické léčbě. Takový případ tak představuje komplexní diagnostické dilema. Přesná diferenciální diagnostika AIP a KP je pro léčbu a prognózu pacientů zásadní, v řadě případů je ale mimořádně obtížná až nemožná. Sérové markery AIP (zejména hladina IgG4) může být nápomocná v odlišení těchto patologií <sup>7</sup>, nicméně zvýšené hladiny sérového IgG4 (i přes dvounásobek normy) byly prokázány u nezanedbatelného procenta pacientů s KP <sup>8</sup>. Tento marker tak nelze s jistotou použít k vyloučení malignity.

V případě, že nelze s jistotou vyloučit přítomnost karcinomu pankreatu, je indikována resekce pankreatu. Pětiprocentní zastoupení AIP na celkovém počtu resekcí v našem souboru dobře koreluje s údaji publikovanými v minulosti. Výskyt AIP byl prokázán v 6-8% pacientů po resekcii pankreatu <sup>9</sup>. Toto vysoké zastoupení je způsobené výše popsanou podobností obou onemocnění a často obtížnou diagnostikou AIP. Relativně vyšší počet pacientů s AIP 2. typu (60%) v našem souboru lze vysvětlit jednak častějším zastoupením tohoto typu v naší geografické oblasti, jednak také častější manifestací tohoto podtypu fokální pankreatickou lézí, která navíc vzhledem k absenci sérového markeru či nepřítomnosti typického extrapancreatického postižení představuje obtížnější diagnostický problém <sup>10</sup>. Dá se tedy předpokládat, že tento podtyp bude ve skupině nerozpoznaných pacientů četnější a nebude zcela odpovídat běžné populační charakteristice pacientů s AIP.

Zásadním nálezem v naší studii je vysoký výskyt adenokarcinomu pankreatu u pacientů s AIP, který dosáhl 40%. Dle našeho názoru se tak jedná o doposud největší publikovaný soubor pacientů s KP v terénu AIP. Karcinom pankreatu byl prozatím u pacientů s AIP dokumentován pouze v jednotlivých případech <sup>8,11-13</sup>. U žádného z našich pacientů nebyla diagnóza AIP stanovena předoperačně a žádný z pacientů nepodstoupil imunosupresivní léčbu. Na základě retrospektivní analýzy dostupných údajů by tito pacienti nesplnili ICDC kritéria, nicméně diagnostický algoritmus nebyl při absenci několika sledovaných parametrů kompletní. Dále je nutno poznamenat že řada z našich pacientů podstoupila resekci pankreatu dříve, než byla ICDC kritéria vytvořena.

Navzdory malému počtu pacientů jsme byli schopni identifikovat tři významné rozdíly mezi pacienty s AIP bez KP a pacienty s koincidencí onemocnění, z nichž dva byly statisticky významné. Signifikantně vyšší věk pacientů s AIP a KP lze vzhledem k předpokládanému mechanismu vzniku (dlouhodobý zánětlivý proces) očekávat a je v souladu s popisovaným výskytem KP jako pozdní komplikace chronické pankreatitidy jiné etiologie či kolorektálního karcinomu jako komplikace ulcerózní kolitidy. Zajímavé je vyšší zastoupení recentně zjištěného diabetu u pacientů s AIP a KP při jeho téměř absenci ve skupině AIP. Literárně se diabetes mellitus může vyskytnout u 42-78% pacientů s akutním vzplanutím AIP, nicméně přetrvává pouze u 10% po jeho zaléčení kortikoidy <sup>14</sup>. V našem souboru byl recentně zjištěný diabetes přítomný pouze u 11% pacientů s AIP bez KP. Nově zjištěný diabetes mellitus jako příznak karcinomu pankreatu byl bohatě doložen v řadě studií [24], jeho užití v diferenciální diagnostice karcinomu a chronické pankreatitidy však bylo doposud obtížné, neboť je častou komplikací pokročilé pankreatitidy jiné než autoimunitní etiologie.

V našem souboru jsme zaznamenali váhový úbytek pouze u šesti pacientů s AIP bez KP (67%) ve srovnání se skupinou s KP, kde byl váhový úbytek přítomen u všech pacientů.

Ztráta hmotnosti byla navíc signifikantně vyšší, než tomu bylo u pacientů bez nádoru (15.5 kg vs 8.5 kg,  $p = 0,03$ ). Pankreatická exokrinní insuficience a následný úbytek tělesné hmotnosti není u pacientů s AIP neobvyklý<sup>15</sup>, nicméně výrazný váhový úbytek měl vzbudit podezření na možnou přítomnost karcinomu pankreatu.

Vztah mezi AIP a karcinomem pankreatu byl doposud zcela nejasný. Existuje pouze několik málo kazuistik koincidence těchto dvou onemocnění. Naše pozorování a potažmo i souvislost mezi onemocněními může mít trojí vysvětlení:

### **Ad I**

AIP lze považovat za prekursor karcinomu pankreatu v důsledku chronického zánětu, který vede k akumulaci mutací a v průběhu času k rozvoji nádoru. Chronická pankreatitida jako taková je rizikovým faktorem karcinomu pankreatu, třináctinásobně zvyšujícím riziko rozvoje onemocnění, a s 4% odhadovaným kumulativním rizikem<sup>1,16</sup>. Obdobná asociace u pacientů s AIP prozatím nebyla prokázána, nicméně existují práce, které tento předpoklad nepřímo podporují. Kupříkladu Gupta a kol. na základě retrospektivní analýzy resekátů pankreatů pacientů s AIP potvrdil minimálně stejnou či dokonce vyšší (byť ne signifikantně) prevalenci premaligních lézí (PanIN-1-2) v terénu AIP jako u pacientů s jinak nespecifikovanou chronickou pankreatitidou<sup>17</sup>. Navíc zaznamenal rozvoj karcinomu pankreatu u dvou pacientů v prospektivně sledované (medián 49 měsíců) kohortě 84 pacientů s AIP. Pro asociaci AIP s karcinomem pankreatu svědčí i vysoká frekvence K-ras mutací v pankreatické tkáni u pacientů s AIP<sup>18</sup>.

V prospektivně sledovaných kohortách pacientů s AIP byla prozatím zaznamenána vyšší prevalence karcinomu pankreatu pouze v jedné práci<sup>19</sup>. Populační studie jsou ale vzhledem k nízkému výskytu onemocnění limitovány malým počtem pacientů a obvykle i kratší dobou sledování. Rovněž je nutno vzít v úvahu, že prospektivně sledovaní pacienti s AIP jsou na rozdíl od pacientů s nerozpoznanou AIP a od pacientů s jinou etiologií pankreatitidy adekvátně a kauzálně léčeni. Nabízí se, že potlačení zánětlivé aktivity může riziko rozvoje malignity snižovat, jak je tomu kupříkladu u idiopatických střevních zánětů<sup>20</sup>. Zvýšený výskyt karcinomu pankreatu by se tedy nabízel zejména u pacientů neléčených, nebo nedostatečně reagujících na imunosupresivní léčbu. V takovém případě by pak bylo možné spekulovat, že jednou z indikací imunosupresivní léčby u AIP je prevence vzniku karcinomu pankreatu. Doba sledování pacientů je rovněž důležitý faktor. Vyvinou-li totiž pacienti s chronickou pankreatitidou jiné etiologie karcinomu pankreatu, pak obvykle s odstupem jedné až dvou dekád od stanovení diagnózy chronické pankreatitidy<sup>16</sup>. Existují pacienti, kteří léta stonají s nerozpoznanou AIP při absenci kardinálních symptomů (jako např. ikterus) nebo typických radiologických nálezů. Až třetina pacientů sledovaných s AIP může vyvinout známky typické pro pokročilou chronickou pankreatitidu (atrofie parenchymu, kalcifikace, litiáza)<sup>21,22</sup>.

### **Ad II**

Jedno z možných vysvětlení předpokládá AIP 1. typu jako paraneoplastický fenomén. Tato hypotéza je postavena na základě pozorování signifikantně vyšší incidence malignit v průběhu prvního roku od stanovení diagnózy IgG4 sklerozujícího systémového onemocnění v porovnání s následujícími roky<sup>23,24</sup>. Nepoznaná malignita může alterovat buněčnou imunologickou odpověď a tím vytvořit prozánětlivé mikroprostředí umožňující rozvoj autoimunitního onemocnění; v tomto případě AIP 1. typu nebo některého z jiných IgG4 asociovaných onemocnění. Tyto pozorování Japonských autorů nebyla doposud podpořena západními studiemi<sup>25,26</sup>.

### Ad III

Je nutné připustit, že žádná příčinná souvislost neexistuje a může se tudíž jednat o náhodný úkaz u malé skupiny pacientů.

K objasnění vztahu mezi autoimunitní pankreatitidou a karcinomem pankreatu jsme provedli systematické review, jehož cílem bylo definovat všechny publikované případy současného výskytu těchto dvou nemocí. Vzhledem k výše uvedeným hypotézám jsme se soustředili na interval mezi diagnózou AIP a karcinomu pankreatu, u fokální formy AIP pak lokalizaci karcinomu. V literatuře bylo popsáno celkem 45 případů koincidence těchto nemocí, analyzováno bylo 33 z nich (5 bylo vyřazeno pro podezření na duplicitu a 7 pro nedostatek informací o případech).

Koincidence onemocnění byla synchronní v 11 případech, z 22 případů metachronního výskytu byl karcinom diagnostikován s odstupem dvou a více let u 86% pacientů. Karcinom vyvstal v části žlázy postižené autoimunitním procesem v 70% případů. Toto zjištění je v rozporu s hypotézou o paraneoplastickým fenoménu, kde by byl maximální výskyt karcinomu očekáván do dvou let od stanovení diagnózy AIP.

Při analýze incidence karcinomu pankreatu v longitudinálních studiích jsme zaznamenali 21 případů karcinomu pankreatu u 989 pacientů (při odstranění studií s možnou duplicitou pacientů), tzn. u 2,1% pacientů sledovaných s AIP, při střední době sledování 57 měsíců. Jelikož se nejedná o case-control analýzy, nelze přímo na jejich základě usuzovat na vyšší riziko karcinomu pankreatu u pacientů s AIP v porovnání s obecnou populací. Zaznamenána incidence ale byla vyšší než u pacientů s jinou chronickou pankreatitidou (2,1% při 57 měsících sledování vs. 1,1% při 5 letech<sup>2</sup> a 1,8% při 10 letech trvání nemoci<sup>1</sup>), přičemž chronická pankreatitida je známým rizikovým faktorem karcinomu pankreatu.

Na základě výše uvedeného naše výsledky nepřímo podporují hypotézu o AIP jako rizikovém faktoru karcinomu pankreatu cestou chronického zánětu (incidence karcinomu je obdobná až vyšší jako u jiné chronické pankreatitidy, většina nádorů byla zaznamenána po dvou a více letech sledování a karcinom pankreatu byl většinou lokalizován v části žlázy postižené autoimunitním procesem).

K definitivnímu vysvětlení vztahu mezi autoimunitní pankreatitidou a karcinomem pankreatu je ale nezbytná robustní studie případů a kontrol zohledňující mj. i aktivitu nemoci a eliminující zavádějící faktory jako je kouření, konzumace alkoholu a přítomnost diabetu u všech sledovaných případů a kontrol.

## **2. Společná genetická predispozice chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu**

Karcinom pankreatu a chronická pankreatitida sdílejí několik rizikových faktorů, jako je například kouření tabáku nebo nadužívání alkoholu. Méně je ale známo o jakémkoli možném vztahu mezi rizikovými alelami těchto dvou onemocnění. Navíc se sama CHP považuje za rizikový faktor pro KP. Vzhledem k nezbytnosti identifikace nových markerů genetické susceptibility ke KP jsme zkoumali, zda jsou rizikové alely pro CHP identifikované celogenomovou asociační studií (GWAS) rovněž rizikovými alelami pro rozvoj KP. Spojení CHP a KP z genetického hlediska by bylo mimořádně užitečným nástrojem pro identifikaci pacientů s CHP, kteří jsou ve zvýšeném riziku vzniku KP. Vybrali jsme 5 SNPs, které byly studovány a validovány u pacientů s CHP a testovali jsme je v rozsáhlé case-control studii v kontextu mezinárodního PANDoRA konsorcia.

Naše výsledky nenaznačují významný vliv těchto 5 vybraných SNPs na susceptibilitu k rozvoji KP, i když u jedné z variant, PRSS1-PRSS2-rs10273639, byla pozorována tendence ke zvýšení rizika u nosičů minor alely ( $p = 0,023$ ). Taký jsme použili relativně malou skupinu pacientů s CHP k testování asociace v naší populaci, přičemž jsme pozorovali statisticky signifikantní asociace pro všechny SNPs s výjimkou KIAA1462-MTPAP-rs2995271. U všech



polymorfizmů byla riziková alela stejná jako ta, která byla identifikována v původní publikaci. Tím jsme potvrdili vliv vybraných variant na susceptibilitu k CHP. U varianty KIAA1462-MTPAP-rs2995271 je nejpravděpodobnější příčinou naší neschopnosti replikovat výsledky nedostatek statistické síly (<76%) při relativně malém počtu pacientů s CHP zařazených do studie.

Asociace mezi PRSS1-PRSS2-rs10273639 a rizikem KP je zajímavá vzhledem k významu genu ve fyziologii a funkci pankreatu. Geny PRSS1/2 kódují kationický a anionický trypsinogen, trávicí enzymy produkované acinárními buňkami pankreatu. Předčasná aktivace těchto enzymů zvyšuje riziko rozvoje pankreatitidy. Na tomto lokusu bylo identifikováno několik genetických variant s nízkou a vysokou penetrancí, zvyšujících nebo snižujících susceptibilitu k rozvoji CHP<sup>27-31</sup>. Obecným konsenzem je, že získ funkčních mutací a polymorfizmů toto riziko zvyšují a naopak ztrátové riziko snižují. U minor alely varianty identifikované GWAS se předpokládá snížení produkce trypsinogenu, což koreluje s výsledky naší studie i původní GWAS, kde snižuje riziko rozvoje CHP. Vliv přítomnosti této SNP na KP se ale jeví být opačný, a sice že minor alela zvyšuje riziko rozvoje KP. Toto zjištění je obtížné vysvětlit, nicméně obdobné výsledky byly pozorovány i u zbylých SNPs, které se jeví mít, byť ne signifikantně, opačný efekt na susceptibilitu ke KP a CHP. To by mohlo naznačovat různé mechanismy v etiologii těchto dvou onemocnění. Vysvětlením těchto výsledků by ale jednoduše mohli být i statistické fluktuace, které jsou vlastní vrtošivé povaze genetických asociací. Navíc, po aplikaci korekční procedury pro násobné testování Bonferroniho metodou již není tato asociace statisticky signifikantní.

V recentní GWAS identifikoval Weiss a kol. fukosyltransferázu 2 (FUT2) a ABO krevní skupinu jako potenciální rizikový faktor pro CHP<sup>32</sup>. Rozhodli jsme se ale negenotypovat tyto SNP v případech KP a kontrol, protože ABO je dobře známý rizikový lokus<sup>33-36</sup> a polymorfismus FUT2 se nejeví mít významnější roli v etiologii KP<sup>36</sup>.

Zjevnou silou této studie je velikost souboru. S téměř 3000 případy a 5000 kontrolami se řadí mezi největší práce zaměřené na susceptibilitu ke KP. Vzhledem k OR a frekvenci minor alel v původním GWAS jsme měli víc než 93% sílu k detekci asociací rizikových lokusů asociovaných s CHP u KP s alfa nastavením na 0,01 k umožnění vícečetného srovnání. Omezením studie je absence klinické charakteristiky pacientů s CHP, jelikož nejsou dostupné informace o etiologii jejich pankreatitidy. Vybrané SNP ale byly v naší studii u pacientů s CHP replikovány, což zdůrazňuje význam těchto lokusů v patogenezi onemocnění. Další limitací je fakt, že jsme do studie nezařadili vzácné varianty *SPINK*, *CFTR* a *CTRC*, které jsou asociovány s vysokou penetrancí k riziku rozvoje CHP. Tudíž nemůžeme vyloučit, že se mohou podílet na riziku vzniku KP.

Závěrem jsme potvrdili význam rs379742, rs10273639 rs2995271 a rs12688220 (ačkoli použitím rs12837024 jako proxy) v susceptibilitě vzniku CHP a dokázali jsme vyloučit významné překrytí běžných (tzn. lokusů s vysokou frekvencí v běžné populaci) rizikových lokusů (bez ohledu na ABO) mezi KP a CHP.

## **ZÁVĚRY**

### ***1. Autoimunitní pankreatitida a karcinom pankreatu***

V retrospektivní studii jsme jako jedni z prvních na světě popsali výskyt karcinomu pankreatu u pacientů s autoimunitní pankreatitidou a jako prozatím jediní jsme definovali charakteristiku těchto pacientů. Možná koincidence onemocnění s velmi podobnou klinickou manifestací dramaticky mění zažité diagnostické postupy. K posouzení asociace těchto onemocnění jsme provedli systematické review, kde jsme identifikovali všechny publikované případy koincidence karcinomu pankreatu a autoimunitní pankreatitidy. Většina metachronních karcinomů vznikla v odstupu delším než dva roky od stanovení diagnózy autoimunitní pankreatitidy a většina nádorů vyvstala v části žlázy postižené zánětem, což je v kontradikci s paraneoplastickou hypotézou. Naopak, incidence karcinomu pankreatu v populaci pacientů s autoimunitní pankreatitidou byla obdobná jako u pacientů s chronickou pankreatitidou jiné etiologie. Na základě těchto znalostí lze usuzovat na autoimunitní pankreatitidu jako rizikový faktor karcinomu pankreatu.

### ***2. Společná genetická predispozice chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu***

K posouzení možné společné genetické susceptibility chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu jsme provedli case-control analýzu 5 vybraných (známých) rizikových lokusů pro chronickou pankreatitidu u pacientů s chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu. U 4 z 5 studovaných variant jsme potvrdili jejich význam v susceptibilitě vzniku chronické pankreatitidy a dokázali jsme vyloučit významné překrytí běžných (tzn. lokusů s vysokou frekvencí v běžné populaci) rizikových lokusů mezi chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu.

## REFERENCE

1. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1433-1437.
2. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51(6):849-852.
3. Balakrishnan V, Unnikrishnan AG, Thomas V, et al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India. *JOP*. 2008;9(5):593-600.
4. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr., Nyren O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology*. 1997;113(2):587-592.
5. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5:69.
6. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707.
7. Morselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: A systematic literature review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):15-36.
8. Bojkova M, Dite P, Dvorackova J, et al. Immunoglobulin G4, autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis*. 2015;33(1):86-90.
9. Sugumar A, Chari S. Autoimmune pancreatitis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(2):197-204.
10. Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(1):140-148; quiz e112-143.
11. Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med*. 2008;47(3):151-155.
12. Loos M, Esposito I, Hedderich DM, et al. Autoimmune pancreatitis complicated by carcinoma of the pancreatobiliary system: A case report and review of the literature. *Pancreas*. 2011;40(1):151-154.
13. Chandrasegaram MD, Chiam SC, Nguyen NQ, et al. A case of pancreatic cancer in the setting of autoimmune pancreatitis with nondiagnostic serum markers. *Case Rep Surg*. 2013;2013:809023.
14. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas*. 2006;32(3):244-248.
15. Buijs J, Cahen DL, van Heerde MJ, et al. The Long-Term Impact of Autoimmune Pancreatitis on Pancreatic Function, Quality of Life, and Life Expectancy. *Pancreas*. 2015;44(7):1065-1071.
16. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349-358.
17. Gupta R, Khosroshahi A, Shinagare S, et al. Does autoimmune pancreatitis increase the risk of pancreatic carcinoma?: A retrospective analysis of pancreatic resections. *Pancreas*. 2013;42(3):506-510.
18. Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, et al. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38(8):890-895.

19. Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, et al. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: a single-center experience. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2014;14(5):373-379.
20. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1345-1353.
21. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):151-156.
22. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, et al. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:77.
23. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):610-617.
24. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, et al. Association between immunoglobulin G4-related disease and malignancy within 12 years after diagnosis: An analysis after longterm followup. *Journal of Rheumatology*. 2015;42(11):2135-2142.
25. Hart P, Dierkhising R, Law R, Smyrk T, Takahashi N, Chari S. Risk of pancreatic and extrapancreatic malignancy in autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(2):e31.
26. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1675-1683.
27. Larusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis with a focus on the pancreatic ducts. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58(4):299-308.
28. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet*. 2012;44(12):1349-1354.
29. Howes N, Greenhalf W, Stocken DD, Neoptolemos JP. Cationic trypsinogen mutations and pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(4):767-787.
30. Liu QC, Gao F, Ou QS, et al. Novel mutation and polymorphism of PRSS1 gene in the Chinese patients with hereditary pancreatitis and chronic pancreatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(2):108-111.
31. Weiss FU. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. *Front Physiol*. 2014;5:70.
32. Weiss FU, Schurmann C, Guenther A, et al. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status and blood group B are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study. *Gut*. 2015;64(4):646-656.
33. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*. 2009;41(9):986-990.
34. Rizzato C, Campa D, Giese N, et al. Pancreatic cancer susceptibility loci and their role in survival. *PLoS One*. 2011;6(11):e27921.
35. Rizzato C, Campa D, Pezzilli R, et al. ABO blood groups and pancreatic cancer risk and survival: results from the PANcreatic Disease ReseArch (PANDoRA) consortium. *Oncol Rep*. 2013;29(4):1637-1644.
36. Wolpin BM, Rizzato C, Kraft P, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pancreatic cancer. *Nat Genet*. 2014;46(9):994-1000.

## SEZNAM PUBLIKACÍ

### *Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace:*

#### **A. Publikace s impakt faktorem**

Macinga P, Pulkertova A, Bajer L, et al. Simultaneous occurrence of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer in patients resected for focal pancreatic mass. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2185-2193. **IF 3.3**

Campa D, Pastore M, Capurso G, et al. Do pancreatic cancer and chronic pancreatitis share the same genetic risk factors? A PANcreatic Disease ReseArch (PANDoRA) consortium investigation. *Int J Cancer.* 2017. **IF 7.36**

#### **B. Publikace bez impakt faktorů**

Mačinga P., Špičák J., Hucl T. Etiopatogeneze chronické pankreatitidy. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(4): 275-288.

Mačinga P., Hucl T. Chronická pankreatitida refrakterní k léčbě. *Postgrad. med.* 2014; 16(7): 718-727.

Mačinga P., Hucl T. et al. Autoimunitní pankreatitida u pacientů po resekci pro ložiskový proces pankreatu – první výsledky. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(4): 340-345.

Hucl T., Mačinga P. Chronická pankreatitida. *Kardiol Rev Int Med* 2014, 16(3): 244-251.

### *Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace:*

#### **A. Publikace s impakt faktorem**

Bajer L, Kverka M, Kostovcik M, Macinga P, et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4548-4558. **IF 3.3**

Bajer L, Slavcev A, Macinga P, et al. Risk of recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation is associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4939-4949. **IF 3.3**

Heczko M, Machackova E, Macinga P, et al. Functional evaluation of variants of unknown significance in the BRCA2 gene identified in genetic testing. *Cancer Biol Ther.* 2019;:1-9. **IF 3.373**

#### **B. Publikace bez impakt faktorů**

Mačinga P., Cupalová D., Kautznerová D. et al. Pankreatické cystické léze u pacientů po transplantaci jater. *Gastroent Hepatol* 2016; 70 (4): 295–299.

Poc K., Mačinga P., Štirand P. et al. Endosonograficky navigovaná drenáž pankreatických kolekcí - vlastní zkušenosti. *Gastroent Hepatol* 2017; 71 (5): 401-408.