



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

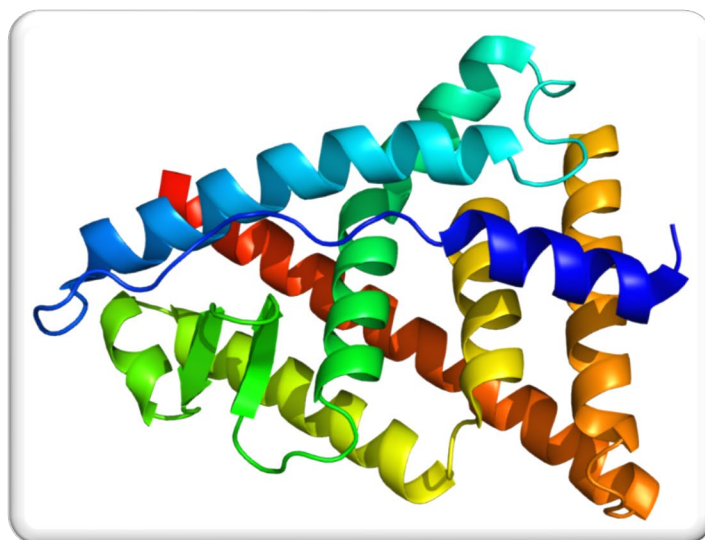
Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ



Θέμα:

*«Μελέτη της έκφρασης των υποδοχέων των  
φυλετικών ορμονών στα παγκρεατικά νεοπλάσματα,  
και συσχέτισή της με κλινικοπαθολογικά δεδομένα»*



Παναγής Μ. Λυκούδης

Ιατρός

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα, 2022

## **ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

### **Ιωάννης Κόντης**

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Επιβλέπον Μέλος

### **Νικόλαος Δάφνιος**

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο

### **Ιωάννης Παπακωνσταντίνου**

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Β' Χειρουργική Κλινική, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Στον Καθηγητή μου,

κύριο Ιωάννη Κόντη

Στους γονείς μου,

Μιχάλη και Μαρία

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στη Β' Χειρουργική Κλινική του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, και μέρος της εργαστηριακής επεξεργασίας έγινε στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο. Θα ήθελα κατ' αρχήν να ευχαριστήσω τον Καθηγητή, κύριο Ιωάννη Κόντη για την ακούραστη υποστήριξη και την δημιουργική καθοδήγηση που παρείχε, πέρα από τα στενά όρια των καθηκόντων του, ως Επιβλέπον Μέλος. Για κάθε δυσκολία στην πορεία αυτού το πονήματος, μου ενέπνευσε την απαραίτητη επιμονή και συνέβαλλε στην ανεύρεση εναλλακτικών οδών και λύσεων ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία η μελέτη.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Χειρουργικής, κύριο Νικόλαο Δάφνιο, και τον Καθηγητή Χειρουργικής, κύριο Ιωάννη Παπακωνσταντίνου, που παρείχαν πολύτιμες συμβουλές και συνέβαλλαν με καίριες διορθώσεις στη διατριβή, χάρη στις υψηλού επιπέδου γνώσεις τους και στην κλινική και ερευνητική τους εμπειρία.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, κύριο Δημήτριο Βλαχοδημητρόπουλο, και την αφυπηρετήσασα Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, κυρία Αγάθη Κόνδη-Παφίτη, για τη συνδρομή τους στο εργαστηριακό μέρος

αυτής της μελέτης, και την καθοδήγησή τους σε μεθοδολογία και τεχνικές που διεύρυναν τους επιστημονικούς μου ορίζοντες.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, Μιχάλη και Μαρία, και ιδιαίτερα την αδελφή μου, Μαργαρίτα, για την ηθική υποστήριξη, που λειτούργησε καθοριστικά για την ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

## Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	4
Περιεχόμενα .....	6
Ευρετήριο Πινάκων .....	8
Ευρετήριο Εικόνων .....	9
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	14
❖ Ο καρκίνος του παγκρέατος.....	15
1. Επιδημιολογία.....	15
• Επίπτωση και θνητότητα .....	15
• Επιδημιολογικοί παράγοντες και παράγοντες κινδύνου.....	19
2. Μοριακή Βιολογία .....	35
• kras.....	35
• Κυτταρικός κύκλος.....	35
• Μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA .....	37
3. Χειρουργική αντιμετώπιση.....	43
• Ιστορική αναδρομή .....	43
• Σύγχρονες προκλήσεις.....	48
❖ Τα οιστρογόνα κι οι οιστρογονικοί υποδοχείς .....	54
1. Μηχανισμός δράσης των οιστρογόνων .....	54

2. Ρόλος των οιστρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του παγκρέατος.....	58
• Πρώιμη περίοδος .....	58
• ER-α εναντίων ER-β.....	64
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	67
❖ Συλλογιστική .....	68
❖ Μεθοδολογία.....	69
1. Συλλογή δεδομένων .....	69
2. Case-matching .....	70
3. Εργαστηριακές μέθοδοι .....	71
4. Στατιστική ανάλυση .....	74
❖ Ευρήματα.....	75
❖ Συμπεράσματα.....	83
❖ Μελλοντικές κατευθύνσεις.....	85
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	87
ABSTRACT.....	88
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	89

## Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1. Αναλυτική παρουσίαση κύριων γονιδίων που σχετίζονται με κληρονομική ή οικογενή εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος Πηγή: Cremin et al. 2018 .....	41
Πίνακας 2. Ενδείξεις για παραπομπή γονιδιακού ελέγχου σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρικής Γενετικής και Γενομικής Πηγή: Hampel et al, 2015 .....	42
Πίνακας 3. Ακολουθία αξιολόγησης, κι εργαστηριακής και κλινικής ερμηνείας χρώσης για την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων κατά το σύστημα Immunoreactive Score (IRS) .....	72
Πίνακας 4. Ακολουθία αξιολόγησης και κλινικής ερμηνείας χρώσης για την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων κατά το σύστημα Allred .....	73
Πίνακας 5. Δημογραφικές λεπτομέρειες και δεδομένα αντιστοίχισης περιστατικών.....	76
Πίνακας 6. Σύγκριση της αξιολόγησης της έκφρασης ER-β με τα δύο διαφορετικά συστήματα βαθμολόγησης .....	79



## Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1. Εξέλιξη της θνησιμότητας από τα συχνότερα κακοήθη νοσήματα σε άνδρες και γυναίκες στην Ευρωπαϊκή Ένωση κατά τα τελευταία 50 έτη Πηγή: Carioli et al., 2020 .....	16
Εικόνα 2. Εκτιμήσεις πενταετούς επιβίωσης από κακοήθη νοσήματα σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18-99 ετών) στο Ηνωμένο Βασίλειο, που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 2013-2017 και παρακολουθήθηκαν έως το 2018. Με κόκκινο σημειώνονται δεδομένα σε άρρενες ασθενείς, με πράσινο σε γυναίκες και με κυανό αθροιστικά και στα δύο φύλα. Πηγή: Office for National Statistics / Nuffield Trust, 2020 .....	18
Εικόνα 3. Αλληλουχία επίδρασης γενετικών μεταλλάξεων στην εκδήλωση του φαινοτύπου του διηθητικού παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος Πηγή: Soreide et al, 2018 .....	40
Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση της σύγχρονης παγκρεατο-δωδεκαδακτυλ-εκτομής. Προσαρμογή από Scott Weldon/Baylor College of Medicine online resources .....	46
Εικόνα 5. Τεχνικές εκτομής κι ανακατασκευής του σπληνοπυλαίου άξονα. Προσαρμογή από Nimura, 2010. ΠΦ: Πυλαία φλέβα, ΑΜΦ: Άνω μεσεντέριος φλέβα, ΣΦ: Σπληνική φλέβα .....	51
Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση των σημαντικότερων σηματοδοτικών μονοπατιών που ενεργοποιούνται από την αλληλεπίδραση των οιστρογόνων με τους μεμβρανικούς και πυρηνικούς υποδοχείς τους.	

IGF1R, IGF-I receptor; JNK, c-Jun N-terminal kinase; RSK, ribosomal S6 kinase. ERE, estrogen response element; CBP, cAMP response element binding protein (CREB)-binding protein; SRF, serum response factor.

Πηγή: Levin, 2005.....57

Εικόνα 7. Τρισδιάστατη απεικόνιση της τριτοταγούς δομής του Οιστρογονικού Υποδοχέα - α.....59

Εικόνα 8. Τρισδιάστατη απεικόνιση της τριτοταγούς δομής του Οιστρογονικού Υποδοχέα - β.....60

Εικόνα 9. Αδενοκαρκίνωμα εκ των παγκρεατικών πόρων με θετική ανοσοϊστοχημική χρώση για ER-β (x200) .....80

Εικόνα 10. Πυκνός ινοβλαστικός ιστός που περιβάλλει νεόπλαστα αδένια, θετικά για ER-β (x200).....81

Εικόνα 11. Πυρηνική χρώση ER-β (x400) .....82

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Παναγής Μ. Λυκούδης, MD MSc DIC MRCS FHEA

---

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

- Διδακτορική Διατριβή (Ph.D.)  
(σε εξέλιξη): “ Μελέτη της έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων στα παγκρεατικά νεοπλάσματα, και συσχέτισή της με κλινικοπαθολογικά δεδομένα ”  
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
  - Certificate in Executive Leadership for Healthcare Professionals  
2017: Cornell University, Ithaca, Νέα Υόρκη, Η.Π.Α.
  - ΠΜΣ  
2009: M.Sc. in Surgical Science, M.Sc. degree of Imperial College London and the Diploma of the Imperial College, Τομέας Χειρουργικής, Ογκολογίας, Αναπαραγωγικής Βιολογίας και Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Imperial College London, Λονδίνο, ΗΒ  
Βαθμός: Λίαν Καλώς
  - Πτυχίο Ιατρικής:  
2007: Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Βαθμός: Λίαν Καλώς (7,28)
- 

### ΆΔΕΙΑ ΆΣΚΗΣΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ:

- 2007: Ελλάδα  
ο Άδεια άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος  
ο 06/2017: Απόκτηση Τίτλου Ειδικότητας στην Χειρουργική
- 2007: ΗΒ  
ο Full Registration  
ο 2017: Καταχώρηση στο μητρώο ειδικευμένων ως Γενικός Χειρουργός General Medical Council  
GMC number: 6168589 επόμενη ανανέωση 22/10/2022
- 2011: Σουηδία  
License to practice Medicine, National Board of Health and Welfare

#### ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

- Ακαδημαϊκός Υπότροφος  
2019 – σήμερα: Γ' Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικό», Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α.
- Senior Fellow (Πρώτος Βοηθός)  
2018 – 2019: Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος – Παγκρέατος – Χοληφόρων & Τμήμα Χειρουργικής Κατώτερου Πεπτικού, Princess Grace Hospital, HCA Healthcare, Λονδίνο, ΗΒ
- Senior Clinical Fellow (Ειδικευόμενος ανώτερης βαθμίδας & Εξειδικευόμενος)  
2016 – 2018: Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος – Παγκρέατος – Χοληφόρων & Μεταμοσχεύσεων Ήπατος Royal Free Hospital, Royal Free London NHS Foundation Trust, Λονδίνο, ΗΒ
- Senior Clinical Fellow (Ειδικευόμενος ανώτερης βαθμίδας)  
2015 – 2016: Τμήμα Γενικής Χειρουργικής & Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος – Παγκρέατος – Χοληφόρων, Royal Free Hospital, Royal Free London NHS Foundation Trust, Λονδίνο, ΗΒ
- Clinical Fellow (Ειδικευόμενος ανώτερης βαθμίδας)  
2014 – 2015: Τμήμα Μεταμοσχεύσεων Νεφρού, Χειρουργικής Πρόσβασης & Ενδοκρινών Αδένων Royal Free Hospital, Royal Free London NHS Foundation Trust, Λονδίνο, ΗΒ
- Trust Grade Doctor (Ειδικευόμενος μέσης βαθμίδας) 2014: Τμήμα Ουρολογίας, Τομέας Ουροογκολογίας, University College Hospital, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, Λονδίνο, ΗΒ
- Junior Clinical Fellow (Ειδικευόμενος μέσης βαθμίδας)  
2011 – 2013: Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος – Παγκρέατος – Χοληφόρων & Μεταμοσχεύσεων Ήπατος Royal Free Hospital, Royal Free London NHS Foundation Trust, Λονδίνο, ΗΒ
- Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής  
2009 – 2011: Β' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, "Αρεταίειο" Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
- Junior Clinical Fellow (Ειδικευόμενος μέσης βαθμίδας)  
2008: Τμήμα Γενικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Κατώτερου Πεπτικού Whipps Cross University Hospital NHS Trust, Λονδίνο, ΗΒ

---

#### ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Επίτιμος Λέκτορας  
2019 – σήμερα: Τομέας Χειρουργικής και Επεμβατικών Επιστημών University College London, Λονδίνο, ΗΒ
- Επίτιμος Συνεργάτης Ερευνητής  
2013 – 2019: Τομέας Χειρουργικής και Επεμβατικών Επιστημών University College London, Λονδίνο, ΗΒ
- Επικουρικός Διδάσκων Μεταπτυχιακών Προγραμμάτων  
2016: "Στατιστική Ανάλυση", για τη σειρά μαθημάτων "Μεθοδολογία" (κοινή για όλα τα Προγράμματα Μεταπτυχιακών και Διδακτορικών Σπουδών), Τομέας Χειρουργικής και Επεμβατικών Επιστημών University College London, Λονδίνο, ΗΒ
- Ακαδημαϊκός Αρχισυντάκτης (Academic Editor)  
2014 – today: Medicine (Baltimore)® (Wolters Kluwer)  
<http://journals.lww.com/md-journal/Pages/Open-Access-Editorial-Board.aspx>  
ο Διαχείριση άνω των 70 υποβιβλημένων άρθρων

#### ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Διδάσκων για το Βασιλικό Κολλέγιο Χειρουργών της Αγγλίας (Royal College of Surgeons of England) 2019 – σήμερα: Χειρουργικές δεξιότητες για Φοιτητές Ιατρικής, Royal Free Hospital / UCL, Λονδίνο, ΗΒ
- Διδάσκων για το κατ' επιλογήν μάθημα βου έτους Προσομοίωση Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής 2017 – σήμερα: Πρωτεύων Διδάσκων και Συντονιστής για το Ανώτερο Πεπτικό, University College London, Λονδίνο, ΗΒ
- Διδάσκων στο Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Ιατρικής Προσομοίωσης 2015 – σήμερα: Κέντρο Ιατρικής Προσομοίωσης επί οθόνης "Paul Shrank", Royal Free Hospital, Λονδίνο, ΗΒ

---

#### ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ:

Παρακολούθηση άνω των 20 ειδικών σεμιναρίων. Ενδεικτικά:

1. Laparoscopic Upper GI Surgery Course (EAES, Dundee University, 2018)
2. Advanced Laparoscopic Liver Masterclass (ALLiver) (E-A HPBA, University of Ghent, 2017)
3. Intermediate Skills in Laparoscopic Surgery (Royal College of Surgeons of England, 2016)

---

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:

Πάνω από 60 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά. Ενδεικτικά:

1. Treatment challenges in and outside a specialist network setting: pancreatic neuroendocrine tumours. P.M. Lykoudis, S. Partelli, F. Muffatti, M. Caplin, M. Falconi and G. Fusai (2019). Eur J Surg Oncol 45(1): 46-51.
2. Outcomes after distal pancreatectomy with celiac axis resection for pancreatic cancer: A pan-European retrospective cohort study. E-AHPBA DP-CAR study group (2018). Ann Surg Oncol 25(5): 1440-1447.
3. Development and implementation of a virtual reality laparoscopic colorectal training curriculum. G. Wynn, P.M. Lykoudis and P. Berlingieri (2018). Am J Surg 216(3):610-617.

---

#### ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

Μέλος σε άνω των δέκα εταιρειών. Ενδεικτικά:

1. Ακαδημία Ανώτατης Εκπαίδευσης (The Higher Education Academy) 12/2018 – σήμερα: Fellow, fellowship reference number: PR158885
2. Βασιλικό Κολλέγιο Χειρουργών της Αγγλίας (The Royal College of Surgeons of England) 04/2015 – σήμερα: Membership, membership number: 9026347
3. Διεθνής Εταιρεία / Ευρω-Αφρικανική Εταιρεία Χειρουργικής Ήπατος-Παγκρέατος-Χοληφόρων (International & European-African Hepato-Pancreato-Biliary Associations) 06/2013 – σήμερα: Junior membership, membership number: 11181
4. Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ενδοσκοπικής Χειρουργικής (European Association for Endoscopic Surgery) 10/2017 – today: Full membership, membership number: 7775
5. Διεθνής Εταιρεία Λαπαροσκοπικής Ήπατος (International Laparoscopic Liver Society) 10/2017 – today: Full membership, membership number: 2010020
6. Εταιρεία Ιατρικής Προσομείωσης (Association of Simulated Practice in Healthcare) 08/2018 – today: Full membership, membership number: 4763

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

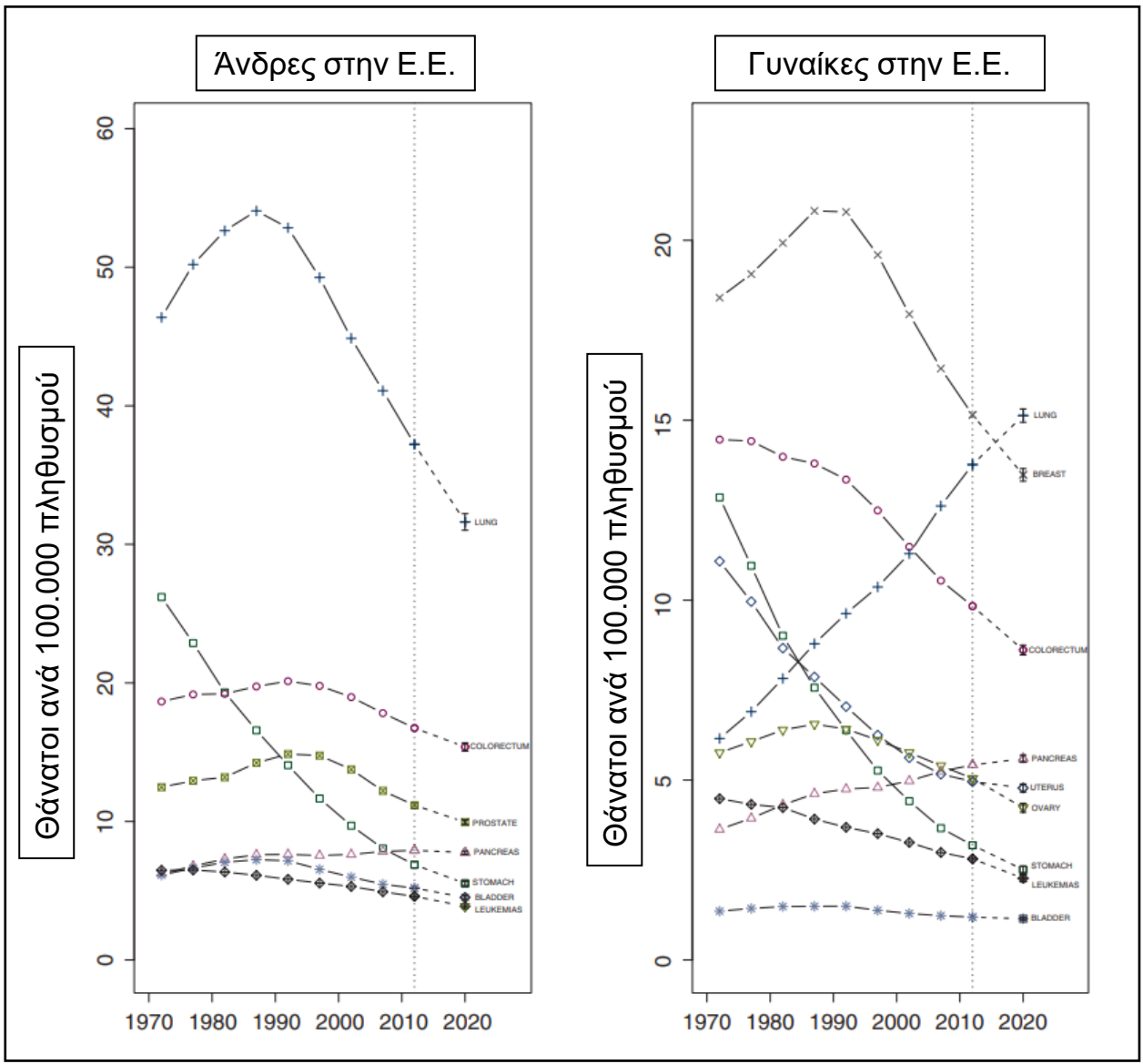
## ❖ Ο καρκίνος του παγκρέατος

### 1. *Επιδημιολογία*

#### ✚ *Επίπτωση και θνητότητα*

Ο καρκίνος του παγκρέατος παραμένει ακόμα και σήμερα μία από τις πλέον θανάσιμες νεοπλασματικές νόσους. Σύμφωνα με δημοσιευμένες προβλέψεις για το έτος 2020, στην Ευρώπη προβλέπονται περί τους 46.000 θάνατοι (Carioli et al., 2020) και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής περί τους 47.000 θάνατοι (Siegel et al., 2020) από τη νόσο αυτή. Σε σχέση με τα αντίστοιχα καταγεγραμμένα δεδομένα του 2010, αυτό αντιστοιχεί σε αύξηση της θνητότητας από τον καρκίνο του παγκρέατος κατά 0,1%. Η αύξηση αυτή δεν σχετίζεται με αντίστοιχη αύξηση της επίπτωσης της νόσου, η οποία για την αντίστοιχη δεκαετία σημειώνει μικρή πτώση. Αντίθετα, η συνολική θνητότητα από κακοήγη νοσήματα βαίνει πτωτικά, όπως προκύπτει από τα δεδομένα σχεδόν όλων των χωρών με αξιόπιστες βάσεις δεδομένων, όπου καρκίνοι με παραδοσιακά χαμηλά ποσοστά επιβίωσης όπως ο καρκίνος του πνεύμονα στους άνδρες και ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες, σημειώνουν πλέον πτώση της σχετικής θνητότητας κατά έως και 50% (Carioli et al., 2020). Η αντίφαση αυτή, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 1, καταδεικνύει όχι μόνο την επιθετική φύση του καρκίνου του παγκρέατος αλλά και την σχετική αδυναμία της σύγχρονης ογκολογίας να εφαρμόσει τα σημαντικά επιτεύγματα των τελευταίων 30 ετών στο νόσημα αυτό, όπως επιτυγχάνει για τις προαναφερθείσες κακοήθειες.

Όπως προκύπτει από επικαιροποιημένα δεδομένα του Αμερικανικού προγράμματος Επιτήρησης, Επιδημιολογίας και Εκβάσεων (*Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER*), η συνολική πενταετής επιβίωση από τον καρκίνο του παγκρέατος δεν ξεπερνά το 9% (American Cancer Society, 2020). Το ποσοστό αυτό είναι αρκετά υψηλότερο, και αγγίζει το 37% για νόσο τοπικά περιορισμένα όπου η συνήθης θεραπευτική προσέγγιση είναι η χειρουργική εκτομή σε

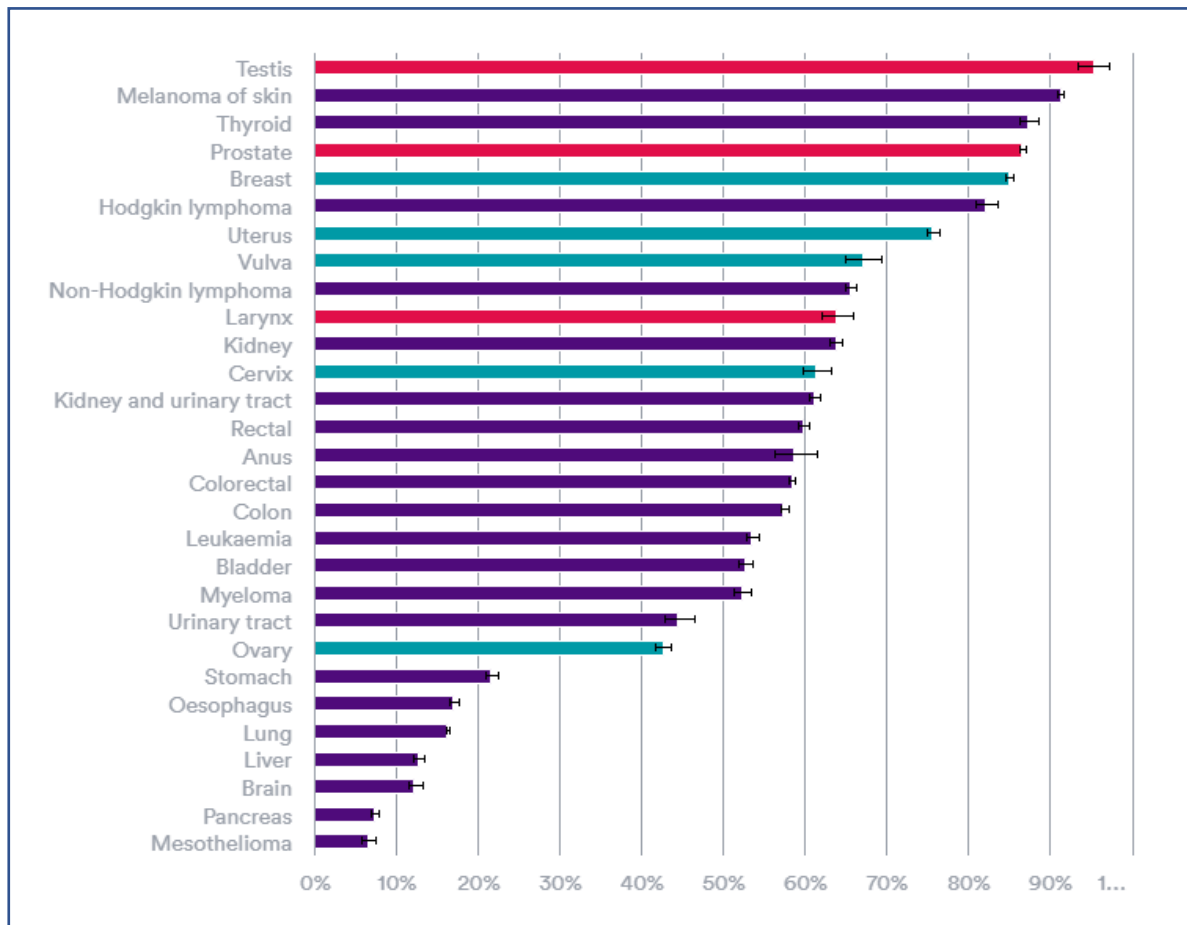


Εικόνα 1. Εξέλιξη της θνησιμότητας από τα συχνότερα κακοήθη νοσήματα σε άνδρες και γυναίκες στην Ευρωπαϊκή Ένωση κατά τα τελευταία 50 έτη  
 Πηγή: Carioli et al., 2020



πρώτο χρόνο, με τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα. Σε τοπικά εκτεταμένη νόσο χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις, όπου η θεραπευτική προσέγγιση συνδυάζει τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, συχνά σε συνδυασμό με χειρουργική εκτομή, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης πέφτει στο 12%, ενώ στην περίπτωση της μεταστατικής νόσου, που δυστυχώς αφορά την πλειοψηφία των ασθενών, η χημειοθεραπεία αποτελεί την μόνη επιλογή και η πενταετής επιβίωση δεν ξεπερνά το 3% (American Cancer Society, 2020). Σε αντίστοιχα δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο, η συνολική πενταετής επιβίωση από τον καρκίνο του παγκρέατος, ανεξαρτήτως κλινικού σταδίου, κυμαίνεται μόλις πάνω από το 7% (Office for National Statistics, 2020), ποσοστό που αντιστοιχεί στη δεύτερη μικρότερη επιβίωση μεταξύ όλων των καταγεγραμμένων κακοηθειών, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.

Τα παραπάνω καταδεικνύουν την περιορισμένη αποτελεσματικότητα της συστηματικής θεραπείας στον καρκίνο του παγκρέατος. Παρά τις θεαματικές προόδους της αντικαρκινικής έρευνας που έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών, μονοκλωνικών αντισωμάτων, ενδοκυττάρων αναστολέων, ανοσοτροποποιητών και ειδικά προγραμματισμένων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα κλινικά οφέλη που παρατηρούνται σε άλλους τύπους νεοπλασιών δεν επιβεβαιώνονται στον καρκίνο του παγκρέατος. Όπως σε αντίστοιχα νοσήματα που μέχρι πρότινος θεωρούνταν χημειοανθεκτικά κι ως εκ τούτου ιδιαίτερα επιθετικά, η απάντηση για την καλύτερη αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος ίσως βρίσκεται στην βαθύτερη κατανόηση της μοριακής του βιολογίας.



Εικόνα 2. Εκτιμήσεις πενταετούς επιβίωσης από κακοήγη νοσήματα σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18-99 ετών) στο Ηνωμένο Βασίλειο, που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 2013-2017 και παρακολούθηθηκαν έως το 2018. Με κόκκινο σημειώνονται δεδομένα σε άρρενες ασθενείς, με πράσινο σε γυναίκες και με κυανό αθροιστικά και στα δύο φύλα.  
 Πηγή: Office for National Statistics / Nuffield Trust, 2020

Η αιτιολογία του καρκίνου του παγκρέατος έχει μελετηθεί εκτενώς αφού έχει αποτελέσει το αντικείμενο πλειάδας μετα-αναλύσεων και συγκεντρωμένων αναλύσεων. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωρισθεί και κατηγοριοποιηθεί σε δύο ομάδες: στους τροποποιήσιμους και στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες (Midha et al., 2016)

#### Τροποποιήσιμοι παράγοντες

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες περιλαμβάνονται, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, διαιτητικοί παράγοντες κι η έκθεση σε διάφορες τοξικές ουσίες.

#### Κάπνισμα

Πάνω από ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι καταναλώνουν προϊόντα καπνού σε όλο τον κόσμο. Το κάπνισμα αποτελεί τον πιο σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του παγκρέατος. Η Διεθνής Επιτροπή για την Έρευνα του Καρκίνου (*International Agency for Research on Cancer*) επιβεβαιώνει ότι το κάπνισμα συνδέεται αιτιολογικά με τον καρκίνο του παγκρέατος (Humans, 2004). Ο κίνδυνος για την εμφάνιση του καρκίνου αυτού αυξάνεται με τη διάρκεια του καπνίσματος και τον αριθμό των τσιγάρων ημερησίως. Συνολικά ο κίνδυνος είναι διπλάσιος για τους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές (Pelucchi et al., 2014). Επιπλέον, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 82 μελετών έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,74 για εν ενεργεία καπνιστές και 1,2 για αυτούς που είχαν διακόψει το κάπνισμα, και ο αυξημένος αυτός κίνδυνος παρέμενε

για τουλάχιστον 10 έτη μετά τη διακοπή του καπνίσματος(Vrieling et al., 2010).

Το 2012, η μελέτη *EPIC*, έδειξε ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου αυξάνεται για κάθε πέντε τσιγάρα ημερησίως κι ότι η περιβαλλοντική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο έως και 50%(Lynch et al., 2009). Ο αριθμός των καπνιστών μειώνεται σταθερά στις ανεπτυγμένες χώρες, ωστόσο στις υπόλοιπες παραμένει υψηλός ή και αυξάνεται, και μάλιστα η μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρούνται μεταξύ των γυναικών. Για παράδειγμα, το 2011, μια μελέτη εκτίμησε ότι περίπου το 26,2% των παγκρεατικών καρκίνων στους άνδρες και το 31% των καρκίνων στις γυναίκες σχετιζόταν με την κατανάλωση προϊόντων καπνού στο Ηνωμένο Βασίλειο. Επιπλέον, η ίδια μελέτη έδειξε ότι στις δύο μεγαλύτερες σε πληθυσμό χώρες του κόσμου, στην Κίνα και στην Ινδία, ο αριθμός των καπνιστών είναι μεγαλύτερος από το σύνολο των καπνιστών στην Ευρώπη(Parkin et al., 2011).

Το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του καρκίνου του παγκρέατος, καθώς η συσχέτιση παραμένει ακόμα και μετά τον αποκλεισμό άλλων πιθανών συγχυτικών παραγόντων όπως η κατανάλωση αλκοόλ.

### Αλκοόλ

Τα τρέχοντα στοιχεία που αφορούν στην συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με την εμφάνιση του καρκίνου του παγκρέατος δείχνουν ότι ενώ η χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ δεν φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, αντίθετα, η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ –πάνω από τρεις μερίδες ημερησίως- αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο(Tramacere et al., 2010). Επιπλέον, όπως προκύπτει από μια μεγάλη μελέτη του 2010, ποτά χαμηλής αλκοολικότητας όπως ο ζύθος και ο οίνος, δεν σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου του παγκρέατος, ενώ βαρύτερα

ποτά, αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου ακόμα κι από την σχετικά χαμηλή κατανάλωση των 60γρ/ημέρα(Michaud et al., 2010).

Σε αντίθεση με το κάπνισμα, που αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, η επίδραση του αλκοόλ φαίνεται να μην επηρεάζει τους μη καπνιστές, ενώ ο σχετικός κίνδυνος 4,04 μεταξύ των καπνιστών καταδεικνύει την συσχέτιση της σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ με την εμφάνιση της νόσου(Rahman et al., 2015). Στην ίδια μελέτη, η κατανάλωση αλκοόλ φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρκίνου παγκρέατος ανάμεσα στους εν ενεργεία καπνιστές. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν ότι το κάπνισμα ενισχύει την συσχέτιση αλκοόλ και καρκίνου παγκρέατος. Η πρακτική δυσκολία στην αναγνώριση της κατανάλωσης αλκοόλ ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος έγκειται στο γεγονός ότι σε όλες τις σχετικές μελέτες, η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων που ανέφεραν σημαντική κατανάλωση αλκοόλ ήταν επίσης και καπνιστές.

### Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση πολλών νεοπλασματικών νόσων, αποτελεί τη βασική αιτιολογία σε όλο και περισσότερους καρκίνους και τείνει να γίνει ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου στις σύγχρονες κοινωνίες. Ο καρκίνος του παγκρέατος δεν αποτελεί εξαίρεση από αυτές τις συσχετίσεις(Berrington de Gonzalez et al., 2003). Εκτός από την εμφάνιση του καρκίνου του παγκρέατος, η παχυσαρκία σχετίζεται με χειρότερα ογκολογικά αποτελέσματα και συγκεκριμένα με χαμηλότερη επιβίωση(Calle et al., 2003). Πιο συγκεκριμένα, η παχυσαρκία, ειδικά όταν εμφανίζεται νωρίς στην ενήλικη ζωή, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος, ασχέτως της σοβαρότητάς της, ακόμα δηλαδή κι από BMI μόλις μεγαλύτερο των 25kg/m<sup>2</sup>. η δε παραμονή της επίδρασής της για μεγάλο χρονικό

διάστημα, σχετίζεται με στατιστικά σημαντικά μικρότερη συνολική επιβίωση από καρκίνο παγκρέατος(Li et al., 2009).

Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (*American Cancer Society*) ο σχετικός κίνδυνος μεταξύ των παχύσαρκων και των νορμοβαρών, ασχέτως φύλου, είναι 2,08(Calle et al., 2003). Η δε συσχέτιση αυτή δεν είναι ισχυρότερη όταν πρόκειται για αυξημένο κοιλιακό λίπος. Αναλόγως, η έλλειψη φυσικής άσκησης έχει επίσης βρεθεί ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος, χωρίς ωστόσο να μπορεί να διευκρινιστεί αν η επίδρασή της είναι μέσω της σχετιζόμενης παχυσαρκίας(Aune et al., 2012).

#### Διαιτητικοί παράγοντες

Όπως σε πολλά άλλα νεοπλάσματα των οργάνων του γαστρεντερικού συστήματος, είναι λογικό η διατροφή να σχετίζεται και με την εμφάνιση του καρκίνου του παγκρέατος. Υπολογίζεται ότι οι διατροφικοί παράγοντες σχετίζονται με το 30-50% των περιστατικών παγκρεατικού καρκίνου, ενώ εκτός από παράγοντες αυξημένου κινδύνου, κάποια τρόφιμα φαίνεται να προστατεύουν από τη νόσο(Maisonneuve and Lowenfels, 2015).

Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ειδικά του επεξεργασμένου σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, η κατανάλωση επεξεργασμένου–τυποποιημένου κρέατος, η τηγανητές πατάτες, τρόφιμα με μεγάλη περιεκτικότητα λιπαρών οξέων και νιτροζαμινών σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος(Stolzenberg-Solomon et al., 2007). Εκτός από τα λιπαρά οξέα, οι περισσότερες ουσίες που έχουν σχετιστεί με τον παγκρεατικό καρκίνο χρησιμοποιούνται κυρίως για την συντήρηση του κρέατος και άλλων τροφίμων. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση, φάνηκε ότι η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος αύξησε τον κίνδυνο για εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου έως και 48%. Όπως είναι αναμενόμενο, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, και κυρίως αυτών

που είναι πλούσια σε βιταμίνη C και αντιοξειδωτικά, έχει προστατευτική δράση, μειώνοντας τον κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου έως και 38%(Paluszkiewicz et al., 2012).

Επιπλέον, όπως επιβεβαιώθηκε σε άλλη μετα-ανάλυση, η κατανάλωση 120 γραμμαρίων την ημέρα κόκκινου κρέατος αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος κατά 13%, ενώ η κατανάλωση 50 γραμμαρίων την ημέρα επεξεργασμένου κρέατος, αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου κατά 19% (Larsson and Wolk, 2012). Υπάρχουν ωστόσο και μελέτες που δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτή την συσχέτιση, όπως κι άλλες που την έχουν ανιχνεύσει μόνο ανάμεσα στους άνδρες(Aschebrook-Kilfoy et al., 2011). Για παράδειγμα, η μελέτη *EPIC*, δεν βρήκε συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση κόκκινου ή επεξεργασμένου κρέατος και στην εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος, βρήκε ωστόσο συσχέτιση ανάμεσα στην εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου και στην κατανάλωση πουλερικών. Στις μόνες δύο μελέτες που ασχολήθηκαν με την κατανάλωση ξηρών καρπών, τα αποτελέσματα συμφώνησαν ότι η κατανάλωση αυτή προσφέρει σχετική προστασία από την εμφάνιση της νόσου. Τέλος, σε μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο, η θνητότητα από καρκίνο παγκρέατος ήταν κατά 50% μικρότερη σε όσους δεν κατανάλωναν καθόλου κρέας και 30-45% μικρότερη σε όσους κατανάλωναν μικρές ποσότητες κρέατος(Appleby et al., 2016).

### Επαγγελματική έκθεση

Υπολογίζεται ότι έως και 12% των παγκρεατικών καρκίνων οφείλονται σε έκθεση σε παράγοντες κινδύνου στον εργασιακό χώρο, συμπεριλαμβανομένων των ζιζανιοκτόνων και των βαρέων μετάλλων.

Η έκθεση σε νικέλιο αποτελεί τον γνωστότερο επαγγελματικό παράγοντα κινδύνου(Ojajarvi et al., 2000). Οι πολυχλωρικές διφαινόλες είναι επίσης ουσίες που σχετίζονται με αυξημένη εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου.

Μάλιστα, επειδή η τελευταίες χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον στην επεξεργασία μεταλλευμάτων, και ειδικά του νικελίου, είναι δύσκολο να διερευνηθεί ο ρόλος τους, όπως και του νικελίου, ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου (Porta et al., 1999). Ο μηχανισμός με τον οποίο το νικέλιο πιθανώς οδηγεί σε καρκινογένεση βασίζεται στη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου, και στην επακόλουθη αυξημένη μεθυλίωση του DNA, στην παρεμπόδιση των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA και στην τροποποίηση των μηχανισμών απόπτωσης (Ahamed et al., 2011).

Άλλη μία ουσία που έχει συσχετιστεί με τον καρκίνο του παγκρέατος είναι το κάδμιο. Το κάδμιο ως γνωστόν συσσωρεύεται στο παγκρεατικό παρέγχυμα, επιδρά στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και αυξάνει την γονιδιακή αστάθεια (Hartwig, 2010), οπότε κι επάγει τους μηχανισμούς καρκινογένεσης. Επιπλέον, φαίνεται πως διευκολύνει την αποδιαφοροποίηση των παγκρεατικών κυττάρων, αυξάνει την έκφραση ογκογονιδίων και μειώνει την έκφραση ογκοκατασταλτικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου του παγκρέατος (Candeias et al., 2010).

Η έκθεση σε αρσενικό έχει επίσης σχετιστεί με πολλά νεοπλάσματα, ωστόσο τα δεδομένα για την συσχέτισή της με τον καρκίνο του παγκρέατος δεν είναι πολλά. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι γάλα σε σκόνη με σχετικά υψηλή περιεκτικότητα σε αρσενικό αυξάνει έως και δύο φορές την θνητότητα από καρκίνο παγκρέατος (Yorifuji et al., 2011). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καρκινογόνο δράση του αρσενικού, και κυρίως του στοιχειακού, ανόργανου αρσενικού είναι πολλοί και περιλαμβάνουν την επαγωγή οξειδωτικού στρες με την επακόλουθη δυσλειτουργία των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA, την θραύση των διπλών αλυσίδων του DNA, την μεθυλίωση ογκογονιδίων και την αναστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων (Reichard and Puga, 2010).



Η συσχέτιση του σεληνίου με τον καρκίνο του παγκρέατος έχει επίσης διερευνηθεί. Φαίνεται ότι το σελήνιο, κι ορισμένες πρωτεΐνες που αυτό ενεργοποιεί, απομακρύνουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, κι έτσι μειώνουν το οξειδωτικό στρες και τις επακόλουθες βλάβες στο DNA (Murawaki et al., 2008). Επιπλέον, φαίνεται ότι το σελήνιο ενισχύει τη δράση της πρωτεΐνης p53 που βοηθά στην επιδιόρθωση του DNA ή στην απόπτωση των κυττάρων με βλάβες του DNA που δεν μπορούν να επιδιορθωθούν (Smith et al., 2004). Τέλος, το σελήνιο φαίνεται να δρα ως ανταγωνιστής για μέταλλα όπως το κάδμιο, το αρσενικό κι ο μόλυβδος, κι επομένως να περιορίζει την καρκινογόνο τους δράση (Fowler et al., 2004). Και πράγματι, ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει την προστατευτική δράση του σεληνίου στην εμφάνιση του παγκρεατικού καρκίνου. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι έχει δημοσιευτεί και μια μικρή μελέτη που αναγνώρισε θετική συσχέτιση μεταξύ σεληνίου κι εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος, πρόκειται όμως για μια σχετικά παλαιά μελέτη, τα αποτελέσματα της οποίας δεν έχουν αναπαραχθεί σε καμία άλλη μελέτη (Burney et al., 1989).

#### Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

Παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος και δεν τροποποιούνται είναι το φύλο, η ηλικία, η εθνικότητα, η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, το οικογενειακό ιστορικό παγκρεατικού καρκίνου, γενετικοί παράγοντες, χρόνιες φλεγμονές, χρόνια παγκρεατίτιδα και ομάδα αίματος άλλη τη 0.

#### Φύλο

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι συχνότερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Η επίπτωση του καρκίνου στους άνδρες είναι 5,5 στις 100.000 ενώ στις γυναίκες είναι 4 στις 100.000 (Bray et al., 2018). Ενώ η διαφορά αυτή εύλογα αποδίδεται στην έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έκθεση σε επαγγελματικούς κινδύνους, το κάπνισμα και το

αλκοόλ, πρέπει να ληφθεί υπόψιν και η πιθανότητα να υπεισέρχονται βιολογικοί μηχανισμοί που δεν έχουν ακόμα αποκαλυφθεί.

## Ηλικία

Όπως προκύπτει από την Εθνική μελέτη Επιτήρησης *SEER* και τα σχετικά στατιστικά δεδομένα για τον καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ο καρκίνος του παγκρέατος είναι ως επί το πλείστον μια νόσος των μεγαλύτερων ηλικιών, και κατά βάση των ασθενών πέραν των 50 ετών. Πράγματι, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παγκρέατος αυξάνεται με την ηλικία, με υψηλότερη επίπτωση στις ηλικίες 60-80 (Bosetti et al., 2012). Σπάνια εμφανίζεται σε ασθενείς νεότερους των 40 ετών, και η μέση ηλικία στην πλειοψηφία των ασθενών είναι τα 71 έτη, χωρίς ωστόσο να έχει γίνει μέχρι στιγμής πλήρως κατανοητή η ηλικιακή αυτή κατανομή. Πιθανολογείται ότι το διάστημα από την εμφάνιση μιας προκαρκινικής βλάβης μέχρι τον πλήρη καρκινικό φαινότυπο είναι αρκετά μεγάλο, ωστόσο περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την διερεύνηση του ρόλου της ηλικίας στην εμφάνιση του καρκίνου του παγκρέατος.

## Εθνικότητα

Πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντικές διαφορές στην επίπτωση του καρκίνου του παγκρέατος μεταξύ των διαφόρων φυλών και εθνικοτήτων (Brotherton et al., 2016). Η νόσος φαίνεται να είναι συχνότερη στους Αфро-αμερικανούς από ότι στους Καυκάσιους, και λιγότερο συχνή στους Ασιο-αμερικανούς και στους γηγενείς των νήσων του Ειρηνικού (Yadav and Lowenfels, 2013). Οι διαφορές αυτές μέχρι και σήμερα αποδίδονται περισσότερο σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως η διατροφή, το αλκοόλ, το κάπνισμα και η ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Παρόλα αυτά, ορισμένες πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ανωτέρω παράμετροι δεν μπορούν να εξηγήσουν σε όλη της την έκταση τη διαφορά της επίπτωσης της νόσου μεταξύ των πληθυσμιακών αυτών ομάδων. Γονιδιακοί παράγοντες, επίκτητες μεταλλάξεις λόγω επίδρασης τοξινών, μεταλλάξεις σε ογκογονίδια κι έκφραση βιοδεικτών μπορεί να συμμετέχουν στην αυξημένη συχνότητα παγκρεατικού καρκίνου (Arnold et al., 2009). Μελέτες που συνέκριναν τις μεταλλάξεις σε ογκογονίδια ανάμεσα σε ασθενείς από την Κίνα, την Ιαπωνία και τον δυτικό κόσμο, έδειξαν ότι οι πληθυσμοί από την Ασία εκφράζουν διαφορετικές μεταλλάξεις των γονιδίων *kras* και *p53* (Dong et al., 2000). Οι διαφορές αυτές φαίνεται να εξηγούν σε κάποιο βαθμό τη διαφορά στην επίπτωση της νόσου, τις διαφορές στους φαινοτύπους όπως και τις διαφορές στην επιβίωση, με τους ασθενείς από τις χώρες της Ασίας να έχουν συνήθως καλύτερη πρόγνωση (Longnecker et al., 2000).

### Σακχαρώδης Διαβήτης

Αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την θετική συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος σακχαρώδους διαβήτη, τόσο τύπου I όσο και τύπου II (Batabyal et al., 2014). Σε μια μελέτη από την Ιταλία, υπολογίστηκε ότι έως και 9,7% των περιστατικών καρκίνου παγκρέατος σχετίζονταν με σακχαρώδη διαβήτη (Rosato et al., 2015). Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με έως και 1,8 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος, κι η συσχέτιση αυτή είναι ισχυρότερη σε πληθυσμούς ασιατικής ή λατινικής καταγωγής από ότι σε λευκούς και μαύρους (Liao et al., 2012). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος φαίνεται να μειώνεται καθώς ο ασθενής απομακρύνεται από το χρονικό σημείο διάγνωσης του διαβήτη, ωστόσο ένας αυξημένος κίνδυνος κατά 30% παραμένει για πάνω από 20 έτη μετά τη διάγνωση του διαβήτη (Bosetti et al., 2014). Όπως αναμένεται, η χρήση αντιδιαβητικών δισκίων κι ινσουλίνης σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης

παγκρεατικού καρκίνου(Li et al., 2011). Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι σε αρκετές περιπτώσεις, η κατεύθυνση αυτή της συσχέτισης δεν είναι σαφής, και συνεπώς ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να μην είναι αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου του παγκρέατος. Αντίθετα, μπορεί ο καρκίνος του παγκρέατος να προκαλέσει εμφάνιση ή επιδείνωση του σακχαρώδους διαβήτη. Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι σε ορισμένους ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, σακχαρώδη διαβήτη και περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη, η εξαίρεση του καρκίνου έχει οδηγήσει σε καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη(Permert et al., 1993).

Η συσχέτιση αυτή μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη και καρκίνου του παγκρέατος χρήζει περαιτέρω μελέτης διότι αν επιβεβαιωθεί η αιτιολογική συσχέτιση ή έστω η προϋπαρξη του σακχαρώδους διαβήτη, τότε αυτός θα μπορούσε δυνητικά να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο για την πιο έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου, ή έστω ως στοιχείο ορισμού πληθυσμού αυξημένου κινδύνου για εφαρμογή στοχευμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου. Για παράδειγμα, έχει προταθεί ότι η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη με περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να επάγεται από προκαρκινικές βλάβες ή αδιάγνωστο καρκίνο παγκρέατος, παρόλο που το διάστημα μεταξύ διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη και διάγνωσης του καρκίνου του παγκρέατος μπορεί να υπερβαίνει τα 10 έτη(Huxley et al., 2005).

#### Οικογενειακό αναμνηστικό

Υπολογίζεται ότι περίπου το 5-10% των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος αναφέρουν οικογενειακό ιστορικό παγκρεατικού καρκίνου. Ο συνηθέστερος ορισμός για τον οικογενή καρκίνο του παγκρέατος περιλαμβάνει την εμφάνιση της νόσου σε τουλάχιστον δύο συγγενείς πρώτου βαθμού. Προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με τη νόσο αυτή έχουν δείξει ότι οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με καρκίνο παγκρέατος

έχουν έως και 9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από ότι ο γενικός πληθυσμός(Klein et al., 2004). Όταν υπάρχουν δύο συγγενείς με καρκίνο παγκρέατος στην οικογένεια, τότε ο κίνδυνος γίνεται 18 φορές μεγαλύτερος για τους υπόλοιπους συγγενείς, κι όταν υπάρχουν 3 ή περισσότεροι πρώτου βαθμού συγγενείς με καρκίνο παγκρέατος, τότε η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου γίνεται 32 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό(Vincent et al., 2011). Μια ακόμα παράμετρος που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος είναι όταν ο συγγενής εμφάνισε τη νόσο σε μικρή ηλικία, με το όριο να θεωρείται συμβατικά στα 50 έτη(Brune et al., 2010). Τέλος, τα μέλη οικογενειών που εμπίπτουν στην κατηγορία του οικογενούς καρκίνου παγκρέατος τείνουν να έχουν συχνότερα και περισσότερες προκαρκινικές βλάβες αλλά και μεγαλύτερο κίνδυνο για άλλους καρκίνους, εκτός του παγκρέατος(Wang et al., 2009).

#### Γενετικοί παράγοντες

Η γενετική ποικιλομορφία, καθώς και οι μεταλλάξεις στα γαμετικά κύτταρα, παίζουν σημαντικό ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος(Ghiorzo, 2014). Γονιδιακή προδιάθεση, με τη μορφή γονιδιακών μεταλλάξεων και πολυμορφισμών, εντοπίζεται σε έναν στους δέκα ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος. Πλήθος γονιδίων κι οι αντίστοιχες μεταλλάξεις τους έχουν αναγνωρισθεί και συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος, τόσο στη σποραδική του μορφή όσο και στην κληρονομική του μορφή, μεμονωμένα, ή στα πλαίσια νεοπλασματικών συνδρόμων(Vincent et al., 2011). Έτσι, ο καρκίνος του παγκρέατος συσχετίζεται με σύνδρομα οικογενούς καρκινογένεσης όπως το σύνδρομο Lynch, το σύνδρομο Peutz-Jeghers, κληρονομικά σύνδρομα καρκίνου μαστού κι ωοθηκών, με το σύνδρομο οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης και με το σύνδρομο Li-Fraumeni.

Μεταξύ των αναγνωρισμένων ως κληρονομικών καρκίνων παγκρέατος, η συχνότερη μετάλλαξη ανάμεσα στις γνωστές αιτίες είναι η μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA2. Η μετάλλαξη αυτή ανιχνεύεται σε ποσοστό 5-17% στις οικογένειες που πληρούν τα κριτήρια του οικογενούς καρκίνου του παγκρέατος (Murphy et al., 2002). Το γονίδιο PALB2 (*partner and localizer of BRCA2*) έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας που αυξάνει την επιρρέπεια σε παγκρεατικό καρκίνο. Οι μεταλλάξεις στο PALB2 ανιχνεύονται σε περίπου 3% των ασθενών με οικογενή καρκίνο παγκρέατος (Jones et al., 2009). Άλλες γαμετικές μεταλλάξεις που ανευρίσκονται σχετικά συχνά σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος είναι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CDKN2A που ανευρίσκονται κυρίως σε οικογένειες με συνύπαρξη οικογενούς παγκρεατικού καρκίνου και οικογενούς άτυπου πολλαπλού μελανώματος, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο STK11, που ανευρίσκονται κυρίως σε ασθενείς με σύνδρομο Peutz-Jeghers, κι οι μεταλλάξεις του γονιδίου PRSS1 που σχετίζονται με κληρονομική παγκρεατίτιδα (Vincent et al., 2011). Πέρα από τα προαναφερθέντα γονίδια, που έχουν γνωστές συσχετίσεις με συγκεκριμένους οικογενείς καρκίνους, μεταλλάξεις ανευρίσκονται και σε άλλα, βασικά γονίδια, που σχετίζονται με πλήθος οικογενών αλλά και σποραδικών καρκίνων, με τα κυριότερα από αυτά να είναι το KRAS, το p53 και το SMAD4 (Klein, 2012).

### Λοιμώξεις

Υπολογίζεται ότι έως κι 25% των περιστατικών με καρκίνο παγκρέατος σχετίζονται με τον αποικισμό του στομάχου με *Helicobacter pylori* (Maisonneuve and Lowenfels, 2015). Μια μετα-ανάλυση επτά αναδρομικών μελετών έδειξε ότι όχι μόνο το συγκεκριμένο βακτήριο σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου αλλά κι ότι η συσχέτιση αφορά αποκλειστικά ένα συγκεκριμένο στέλεχος (CagA-positive strain) (Risch et al., 2010). Ένας πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει

την ενίσχυση της καρκινογόνου δράσης των νιτροζαμινών που προσλαμβάνονται είτε μέσω του καπνίσματος είτε μέσω τροφών (Risch, 2003). Ο μηχανισμός αυτός πιθανά διαμεσολαβείται από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, από λοιμωγονικά χαρακτηριστικά του μικροβίου αλλά κι από την ανοσολογική αλληλεπίδραση βακτηρίου-ξενιστή. Ωστόσο, πλήθος άλλων μελετών δεν έχουν αναδείξει τη λοίμωξη ως ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος κι ως εκ τούτου η συσχέτιση αυτή δεν μπορεί να θεωρηθεί επιβεβαιωμένη (Chen et al., 2016).

Τέλος, ορισμένες μελέτες έχουν συσχετίσει την εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος με την χρόνια λοίμωξη από ιούς όπως ο ιός της ηπατίτιδας Β κι ο ιός της ηπατίτιδας C.

#### Ομάδα αίματος κατά ΑΒ0

Τα αντιγόνα του συστήματος ΑΒ0 εκφράζονται στις κυτταρικές μεμβράνες των ερυθροκυττάρων καθώς και στην επιφάνεια πολλών άλλων φυσιολογικών και παθολογικών ιστών και κυττάρων. Οι πρώτες παρατηρήσεις που συσχέτιζαν την ομάδα αίματος, με την εμφάνιση του παγκρεατικού καρκίνου δημοσιεύτηκαν πριν από 60 έτη, κι έκτοτε η συσχέτιση αυτή έχει μελετηθεί εκτενώς. Σήμερα, η συσχέτιση αυτή έχει επιβεβαιωθεί για πολλές νεοπλασίες, όπως και για τον παγκρεατικό καρκίνο (Zhang et al., 2014).

Δύο διαφορετικές μελέτες, η μία αποκλειστικά στο Ηνωμένο Βασίλειο κι η άλλη σε πληθυσμό που προερχόταν από 6 διαφορετικές χώρες, ανέδειξε σχετικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος σε άτομα που ανήκαν στην ομάδα Α (Macafee, 1964, Vioque and Walker, 1991). Αντίθετα μια ιταλική μελέτη ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο σε άτομα με ομάδα αίματος Β, ενώ μια αμερικανική μελέτη ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο σε όλες της ομάδες πλην της ομάδας 0 (Annese et al., 1990). Τέλος, η μελέτη Panscan I, που εξέτασε ολόκληρο το ανθρώπινο

γονιδίωμα, συμφώνησε με τα ευρήματα της Αμερικανικής μελέτης, γεφυρώνοντας της διαφορές των υπόλοιπων μελετών (Amundadottir et al., 2009). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε δυο μεγάλες μεταγενέστερες μελέτες, κι έτσι σήμερα θεωρούμε ότι οι ομάδες αίματος A, B και AB συνοδεύονται από μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος σε σχέση με την ομάδα 0 (Rizzato et al., 2011). Όσον αφορά την συσχέτιση της ομάδας αίματος με την επιβίωση από τον παγκρεατικό καρκίνο, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Μια μεγάλη μελέτη σε 417 ασθενείς, δεν ανέδειξε τέτοια συσχέτιση, ενώ μια αντίστοιχη μελέτη σε 1431 ασθενείς κινεζικής καταγωγής έδειξε ότι η μέση επιβίωση στους ασθενείς με ομάδα αίματος 0 ήταν μεγαλύτερη από ότι στους υπόλοιπους (Ben et al., 2011). Ακόμη και σε επίπεδο μετα-αναλύσεων, η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε (Wang et al., 2012).

Πολλοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την συγκεκριμένη συσχέτιση, όπως η διαμεμβρανική μετάδοση σημάτων, η ανοσο-επαγρύπνιση του οργανισμού εναντίων κακοηθειών, η χρόνια φλεγμονή κι η διακυτταρική προσκόλληση, ωστόσο αυτός που έχει μελετηθεί εκτενέστερα σχετίζεται με τον αποικισμό με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι τα τελικά άκρα των αντιγόνων A και B ευνοούν την προσκόλληση του μικροβίου στον γαστρεντερικό βλενογόνο κι έτσι πιθανώς ενισχύουν την αντιγονικότητά του, που με τη σειρά της ενέχεται στην καρκινογένεση του παγκρεατικού καρκίνου (Risch et al., 2010).

### Παγκρεατίτιδα

Η παγκρεατίτιδα είναι μια φλεγμονή του παγκρέατος και μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Και στις δύο περιπτώσεις, σχετίζεται με ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων εντός του παγκρεατικού παρεγχύματος, κι επακόλουθη βλάβη του οργάνου. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας μπορούν να προκαλέσουν αδενική βλάβη του οργάνου και είτε άμεσα, ή μέσω μετάπτωσης σε χρόνια παγκρεατίτιδα, επάγουν



προοδευτική, φλεγμονώδους αιτιολογίας καταστροφή του παγκρεατικού ιστού, με αποτέλεσμα εξωκρινική ανεπάρκεια (που εκδηλώνεται με σύνδρομα δυσαπορρόφησης), ενδοκρινική ανεπάρκεια (που εκδηλώνεται κυρίως με σακχαρώδη διαβήτη) και σοβαρό χρόνιο πόνο(Etemad and Whitcomb, 2001).

Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα δεδομένα δημοσιεύονται που σχετίζουν την επί μακρόν προϋπάρχουσα χρόνια παγκρεατίτιδα με την εμφάνιση καρκίνου του παγκρέατος. Ωστόσο, η πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου είναι μόλις 1,8% κατά τα 10 πρώτα έτη της χρόνιας παγκρεατίτιδας και 4% στα πρώτα 20 έτη(Yadav and Lowenfels, 2013). Τελικά σήμερα θεωρείται ότι απαιτούνται πάνω από 30 έτη επίδρασης της χρόνιας φλεγμονής για να εκδηλωθεί παγκρεατικός καρκίνος σε αξιόλογο ποσοστό ασθενών. Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι υπάρχει κι αντίστροφη αιτιολογική συσχέτιση, καθώς ένα όχι αμελητέο ποσοστό ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, θα εμφανίσει παγκρεατίτιδα, που προκαλείται μηχανικά κυρίως, από τον ίδιο τον καρκίνο(Raimondi et al., 2010).

Διαφορετικές αιτιολογίες παγκρεατίτιδας σχετίζονται σε διαφορετικό βαθμό με την εμφάνιση παγκρεατικού καρκίνου. Η μικρότερη συσχέτιση παρατηρείται στις περιπτώσεις αλκοολικής παγκρεατίτιδας, που αποτελεί και το 70% των αιτιών, αν και μόλις 5% των ατόμων που αναφέρουν σοβαρή κατανάλωση αλκοόλ θα εμφανίσουν τη νόσο(Whitcomb, 2004). Από την άλλη, η κληρονομική παγκρεατίτιδα είναι αρκετά σπανιότερη, αλλά ο τύπος αυτός σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παγκρέατος, ειδικά όταν οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων PRSS1 και SPINK1(Lowenfels et al., 2000). Η μελέτη EUROPAC, η μεγαλύτερη μελέτη σχετικά με την κληρονομική παγκρεατίτιδα, βρήκε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατικού καρκίνου στις 112 οικογένειες από 14 χώρες που μελετήθηκαν, ασχέτως του υποκείμενου γονοτύπου(Howes et al., 2004). Πέρα από τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παγκρεατικού

καρκίνου, οι μεταλλάξεις αυτές σχετίζονται και με εμφάνιση σε μικρότερη ηλικία τόσο της παγκρεατίτιδας, όσο και του καρκίνου.

## 2. Μοριακή Βιολογία

### kras

Το πλέον ξεκάθαρο στοιχείο της μοριακής βιολογίας του καρκίνου του παγκρέατος, αποτελεί και τη βασική διαφοροποιό του παράμετρο από άλλα νεοπλάσματα, κι ενδεχομένως τον λόγω της συγκριτικής αποτυχίας των τρεχόντων χημειοθεραπευτικών σχημάτων στο νόσημα αυτό. Η πρώτη κρίσιμη μετάλλαξη χρονολογικά στην εξέλιξη της νόσου αφορά στο γονίδιο *kras* (Borazanci et al., 2017). Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού ανιχνεύονται σε άνω του 90% των δειγμάτων, και φαίνεται να αποτελούν απαραίτητο στοιχείο για τη μετάβαση από προκαρκινικές βλάβες (ενδοεπιθηλιακή παγκρεατική νεοπλασία υψηλού βαθμού κακοήθειας – *high grade Pancreatic In Situ Neoplasia*) (Soreide, 2018). Αντίθετα με άλλα νεοπλάσματα, η επίδραση των μεταλλάξεων στο *kras* λαμβάνει χώρα στα πρώτα βήματα της ογκογένεσης του καρκίνου του παγκρέατος, ενώ σε άλλες νεοπλασματικές νόσους αυτές επιδρούν σε μεταγενέστερα στάδια (Dreyer et al., 2017). Γνωρίζουμε πλέον ότι οι σηματοδοτικοί καταρράκτες που απορρέουν από το *kras* είναι τουλάχιστον έξι (Borazanci et al., 2017). Οι σημαντικότεροι εξ αυτών είναι το μονοπάτι του *AKT* και το μονοπάτι του *MAPK*, για τους οποίους πλέον υπάρχουν αρκετά αποτελεσματικοί αναστολείς (Van Sciver et al., 2018). Το γεγονός όμως ότι στον καρκίνο του παγκρέατος, η αρχική μετάλλαξη του *kras* ενεργοποιεί και άλλα μονοπάτια, εξηγεί γιατί οι προλεχθέντες αναστολείς δεν έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα όπως σε άλλες κακοήθειες.

### Κυτταρικός κύκλος

Την σκυτάλη λαμβάνουν γονίδια που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο με βασικό εκπρόσωπο το γονίδιο που κωδικοποιεί την κινάση *CDKN2A*. Οι συχνότερες μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού ενέχονται στον φαινότυπο του οικογενούς συνδρόμου μελανώματος πολλαπλών άτυπων σπίλων (*Familial Atypical Multiple Mole Melanoma syndrome – FAMMMS*) στα πλαίσια του οποίου εκδηλώνεται και το μεγαλύτερο ποσοστό των

καρκίνων παγκρέατος με οικογενή κατανομή (Cremin et al., 2018). Ο τελευταίος μάλιστα είναι και η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια σε ασθενείς που εκδηλώνουν τον φαινότυπο του συνδρόμου, μετά το κακόηθες μελάνωμα. Σε πρόσφατη μελέτη μάλιστα, φαίνεται ότι ο κοινός τόπος των μεταλλάξεων του γονιδίου που ευθύνεται για τα δύο νεοπλάσματα είναι μια μετάλλαξη αναντιστοιχίας στην ζώνη 21.3, στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 9, στο κωδικόνιο 377, όπου μία βάση θυμίνης αντικαθίσταται από μια βάση αδενίνης, αλλάζοντας έτσι το 126<sup>ο</sup> αμινοξύ από βαλίνη σε ασπαραγινικό οξύ (9p21.3 - c.377 T > A - p.Val126Asp) (Cremin et al., 2018).

Άλλο ένα γονίδιο, με γνωστό κομβικό ρόλο στην καρκινογένεση, το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη *TP53*, φαίνεται να ενέχεται στην ανάπτυξη του παγκρεατικού αδenoκαρκινώματος. Όπως η κινάση *CDKN2A*, έτσι και η πρωτεΐνη *TP53* ελέγχει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου, και συγκεκριμένα, σε συνθήκες υψηλού μεταβολικού στρες, αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο. Συνεπώς, λόγω του μεγάλου εύρους δράσης της, μεταλλάξεις της οδηγούν σε ανάπτυξη συνδυασμών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, με κυριότερο το σύνδρομο *Li Fraumeni*. Τόσο στα πλαίσια του συνδρόμου αυτού, όσο και στα πλαίσια άλλων κλινικών εκδηλώσεων, οι μεταλλάξεις του *p53* αποτελούν ένα από τα συχνότερα μοριακά ευρήματα σε πάνω από τα μισά μελετηθέντα νεοπλάσματα (Kandoth et al., 2013, Muller and Vousden, 2013). Στον παγκρεατικό καρκίνο συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις του *p53* ανιχνεύονται τόσο στα αδenoκαρκινώματα όσο και στα σπανιότερα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα (Brody et al., 2009). Έτσι, συνολικά το γονίδιο αυτό ενέχεται στην ανάπτυξη έως και 75% των παγκρεατικών καρκίνων (Li et al., 2004). Μάλιστα, οι μεταλλάξεις του γονιδίου σχετίζονται με επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά (Weissmueller et al., 2014), ενώ όταν συνδυάζεται με μεταλλάξεις του *kras*, ενισχύει το μεταστατικό δυναμικό του νεοπλάσματος, όπως προκύπτει από μελέτες σε ζώα εργαστηρίου (Morton et al., 2010).

### Μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA

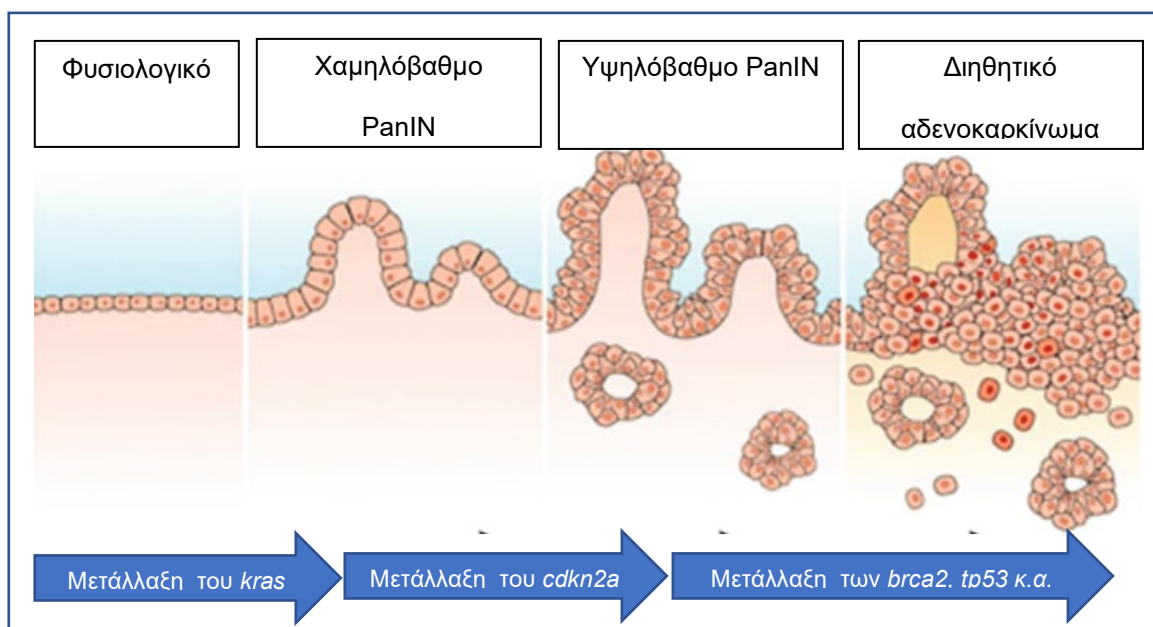
Τρίτο και καθοριστικό βήμα στην ογκογένεση του καρκίνου του παγκρέατος είναι οι μεταλλάξεις στα γονίδια που ελέγχουν τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του DNA, με γνωστότερους και πλέον μελετημένους εκπροσώπους τα γονίδια *brca1* και *brca2*. Τα γονίδια αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις κληρονομούμενες μορφές καρκίνου μαστού και ωοθηκών. Το τρίτο συχνότερο νεόπλασμα σε ασθενείς που φέρουν κρίσιμες μεταλλάξεις είναι ο καρκίνος του παγκρέατος (Takeuchi et al., 2018). Η κοινή γονιδιακή βάση του καρκίνου του μαστού και το καρκίνου του παγκρέατος περιλαμβάνει και άλλα γονίδια της ίδιας ομάδας, όπως το *palb2* (Hofstatter et al., 2011) και το *atm* (Armstrong et al., 2019), που αποτελούν τα βασικά γονίδια του οικογενούς παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος. Μεταλλάξεις του *palb2* ανιχνεύονται σε 2-4% των οικογενών παγκρεατικών καρκίνων (Slater et al., 2010), ενώ οι μεταλλάξεις του *atm*, του γονιδίου που ευθύνεται για το σύνδρομο αταξίας-τηλαγγειεκτασίας, ανιχνεύονται στο 6% των παγκρεατικών αδενοκαρκινωμάτων (Armstrong et al., 2019).

Εκτός από τον καρκίνο του μαστού, και άλλα νοσήματα, νεοπλασματικά και μη, μοιράζονται κοινές γονιδιακές βάσεις με τον καρκίνο του παγκρέατος, πάντα σχετικές με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης DNA. Το γονίδιο *stk11*, υπεύθυνο για το σύνδρομο Peutz-Jeghers, σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης παγκρεατικού καρκίνου έως και 30% (Su et al., 1999). Το σύμπλεγμα των γονιδίων που ευθύνονται για τον φαινότυπο του συνδρόμου Lynch, με κυριότερο εκπρόσωπο το *MSH2*, σχετίζονται με κίνδυνο ανάπτυξης παγκρεατικού καρκίνου έως και 10% (Bujanda and Herreros-Villanueva, 2017). Άλλο ένα γονίδιο με σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος είναι το *apc*, το γονίδιο που σχετίζεται με την επίκτητη πολυποδίαση του παχέος εντέρου. Μεταλλάξεις του *apc* ανιχνεύονται στο 40% των παγκρεατικών καρκίνο, και αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση του νεοπλασματος στο 10% (Horii et al., 1992).

Τέλος, τα γονίδια που ευθύνονται για την κληρονομική παγκρεατίτιδα, *prss1* και *spink1*, σχετίζονται με τον παγκρεατικό καρκίνο. Συγκεκριμένα, μεταλλάξεις του *prss1*, συνοδεύονται από πιθανότητα εμφάνισης παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος έως και 40%, με πλήθος μηχανισμών, και ενέχονται όχι μόνο στην ανάπτυξη του νεοπλασματος άλλα και στην επιθετικότερη συμπεριφορά του (Liu et al., 2019). Αντίστοιχα, μεταλλάξεις του *spink1* μέχρι πρόσφατα δεν θεωρούνταν σχετικές με την εμφάνιση του παγκρεατικού καρκίνου, παρά μόνο με την κληρονομική παγκρεατίτιδα. Ωστόσο, σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει ότι η σημειακή μετάλλαξη που προκύπτει από αντικατάσταση μιας βάσης θυμίνης με μια βάση κυτοσίνης στη δεύτερη θέση του κωδικονίου 194, στη ζώνη 32 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5, οδηγεί σε έκφραση δυσλειτουργική πεπτιδάσης σερίνης και σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης παγκρεατικού καρκίνου (Suzuki and Shimizu, 2019). Ομοίως, η σημειακή μετάλλαξη που προκύπτει από την αντικατάσταση μιας βάσης αδενίνης με μια βάση γουανίνης στο 101<sup>ο</sup> κωδικόνιο του ίδιου εξωνίου, οδηγεί σε αντικατάσταση του ασπαραγινικού οξέος, 34<sup>ου</sup> αμινοξέος της πρωτεΐνης από σερίνη. Η μετάλλαξη αυτή, εκτός από τον τεκμηριωμένο ρόλο στην ανάπτυξη χρόνιας παγκρεατίτιδας, ενδεχομένως σχετίζεται και με ανάπτυξη καρκίνου παγκρέατος (Di Leo et al., 2017).

Η σειριακή επίδραση των παραπάνω μεταλλάξεων συνοψίζεται στην Εικόνα 3. Φαίνεται λοιπόν ότι η μετάλλαξη του *kras* από μόνη της δεν επαρκεί για την εμφάνιση παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος. Χρειάζεται συσσώρευση μεταλλάξεων με επίδραση σε διαφορετικού μηχανισμούς, πολλοί από τους οποίους ενέχονται στην ανάπτυξη και άλλων νεοπλασμάτων, συχνά στα πλαίσια κλινικών συνδρόμων ή κληρονομικών νεοπλασμάτων (Πίνακας 1). Στα πλαίσια αυτά το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρικής Γενετικής και Γενομικής προτείνει μια σειρά από ενδείξεις για περαιτέρω διερεύνηση κινδύνου ανάπτυξης παγκρεατικού καρκίνου (Hampel et al., 2015) (Πίνακας 2). Αντίστοιχα,

προτείνεται προσυμπτωματικός έλεγχος με τις κλασικέω απεικονιστικέω μεθόδουω για άτομα που φέρουω προαναφερθείωωω μεταλλάξειω (Canto et al., 2013, DaVee et al., 2018).



Εικόνα 3. Αλληλουχία επίδρασης γενετικών μεταλλάξεων στην εκδήλωση του φαινοτύπου του διηθητικού παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος  
 Πηγή: Soreide et al, 2018



Γονίδιο	Σύνδρομο	Όργανα-στόχοι ογκογένεσης	Εκτιμώμενος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου παγκρέατος
<b><i>cdkn2a</i></b>	Σύνδρομο οικογενούς μελανώματος	Δέρμα, πάγκρεας	17%
<b><i>tp53</i></b>	Li Fraumeni	Μαστός, πάγκρεας, μαλακά μόρια, φλοιός επινεφριδίων, αιμοποιητικό,	Αυξημένος, μη καθορισμένος
<b><i>brca1</i> <i>brca2</i></b>	Κληρονομικός καρκίνος μαστού	Μαστός, ωθήκες, προστάτης, πάγκρεας	2% - 8%
<b><i>palb2</i></b>	Οικογενής παγκρεατικός καρκίνος	Μαστός, πάγκρεας	Αυξημένος, μη καθορισμένος
<b><i>Atm</i></b>	Αταξία - τηλαγγειεκτασία	Μαστός, πάγκρεας	Αυξημένος, μη καθορισμένος
<b><i>stk11</i></b>	Peutz-Jeghers	Μαστός, γαστρεντερικό σύστημα, γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα, ρινικός βλεννογόνος	11% - 32%
<b><i>mlh1</i> <i>msh2</i> <i>msh6</i> <i>pms2</i> <i>epcam</i></b>	Lynch	Παχύ έντερο, μήτρα, ωθήκες, πάγκρεας	3% - 4%
<b><i>Apc</i></b>	Επίκτητη πολυποδίαση παχέος εντέρου	Παχύ έντερο, λεπτό έντερο, πάγκρεας, μαλακά μόρια	Αυξημένος, μη καθορισμένος
<b><i>prss1</i></b>	Κληρονομική / χρόνια παγκρεατίτιδα	Πάγκρεας	20% - 40%
<b><i>spink1</i></b>	Κληρονομική / χρόνια παγκρεατίτιδα	? πάγκρεας	? αυξημένος

Πίνακας 1. Αναλυτική παρουσίαση κύριων γονιδίων που σχετίζονται με κληρονομική ή οικογενή εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος

Πηγή: Cremin et al. 2018

- 
- A. Διάγνωση καρκίνου παγκρέατος, σε οποιαδήποτε ηλικία, και:
- 
1. Δύο ή περισσότεροι κοντινοί συγγενείς με καρκίνο παγκρέατος

---

  2. Δύο ή περισσότεροι κοντινοί συγγενείς με καρκίνο μαστού, ωθηκών ή επιθετικό καρκίνο προστάτη

---

  3. Καταγωγή Εβραίων Ashkenazi
- 
- B. Διάγνωση καρκίνου παγκρέατος και τουλάχιστον 1 πολύποδας συμβατός με σύνδρομο Peutz-Jeghers
- 
- Γ. Διάγνωση καρκίνου παγκρέατος και δύο διαφορετικά νεοπλάσματα στα πλαίσια συνδρόμου Lynch, στο ίδιο άτομο ή σε κοντινούς συγγενείς
- 
- Δ. Τρεις ή περισσότεροι κοντινοί συγγενείς με καρκίνο παγκρέατος ή/και μελάνωμα
- 
- Ε. Παγκρεατικός καρκίνος και μελάνωμα στο ίδιο άτομο
- 
- Στ. Χωρίς ατομικό ιστορικό αλλά με οικογενειακό ιστορικό:
- 
1. Καταγωγή Εβραίων Ashkenazi και διάγνωση παγκρεατικού καρκίνου σε κοντινό συγγενή, ασχέτως ηλικίας

---

  2. Τρεις ή περισσότεροι κοντινοί συγγενείς με καρκίνο παγκρέατος, μαστού, ωθηκών ή επιθετικό καρκίνο προστάτη

---

  3. Τρεις ή περισσότεροι συγγενείς με καρκίνο παγκρέατος ή/και μελάνωμα

*Πίνακας 2. Ενδείξεις για παραπομπή γονιδιακού ελέγχου σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρικής Γενετικής και Γενομικής*

*Πηγή: Hampel et al, 2015*

### 3. Χειρουργική αντιμετώπιση

#### Ιστορική αναδρομή

Η χειρουργική εκτομή του καρκίνου του παγκρέατος αποτελεί το βασικό στοιχείο στην αντιμετώπιση της μη μεταστατικής νόσου και περιλαμβάνει την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή για καρκίνους στην κεφαλή και τον αυχένα του παγκρέατος, και την περιφερική παγκρεατεκτομή για καρκίνους στο σώμα και την ουρά του οργάνου. Η χειρουργική του παγκρέατος εξελίχθηκε σε βάθος ενός αιώνα, από τις πρώτες επεμβάσεις των πρωτοπόρων της χειρουργικής, μέχρι και σήμερα ώστε η επέμβαση να θεωρείται όχι μόνο τεχνικά εφικτή, αλλά και ασφαλής κι αποτελεσματική, ώστε να αποτελεί την βασική επιλογή στην αντιμετώπιση της νόσου.

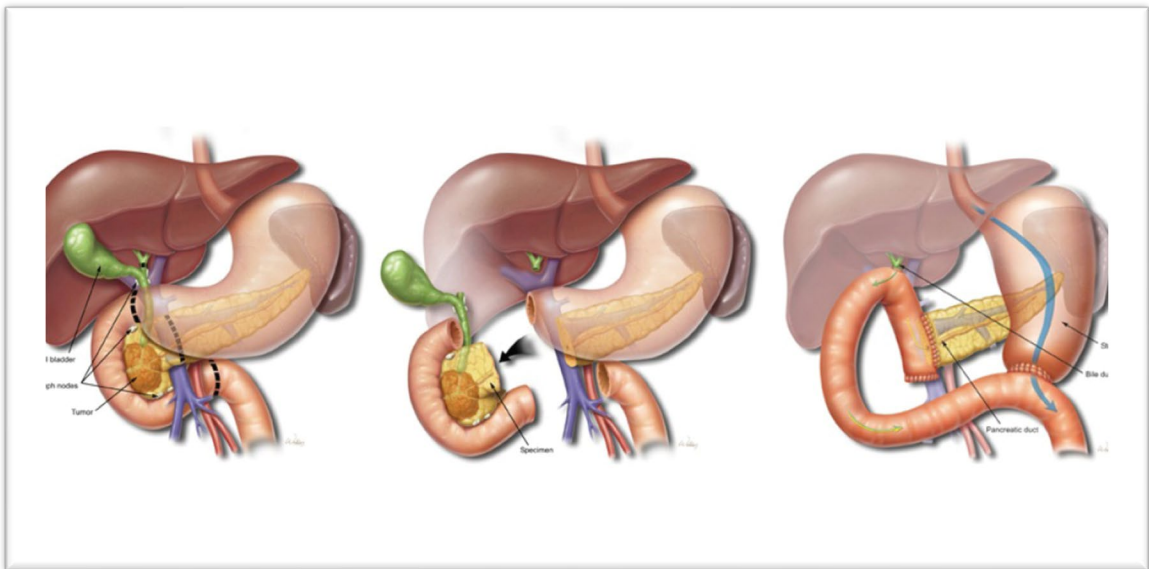
Η πρώτη επιτυχημένη ανατομική εκτομή παγκρεατικού όγκου διεξήχθη από τον Friedrich Trendelenberg στην Γερμανία το 1882(Torphy et al., 2020). Ο Trendelenberg διεκπεραίωσε την πρώτη περιφερική παγκρεατεκτομή για την αφαίρεση ενός όγκου από την ουρά του παγκρέατος. Παρά το κακό κλινικό αποτέλεσμα, που περιλάμβανε λοίμωξη τραύματος, υποθρεψία και τελικά θάνατο του ασθενούς, η επέμβαση αυτή αποτέλεσε την αρχή της παγκρεατικής χειρουργικής(Torphy et al., 2020). Η πρώτη καταγεγραμμένη απόπειρα μερικής παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής προέρχεται από την Ιταλία το 1898 και τον χειρουργό Alessandro Codivilla(Schnelldorfer and Sarr, 2009). Μετεγχειρητικά ο ασθενής εμφάνισε σημαντική εκροή υγρού από το χειρουργικό τραύμα και τελικά υπέκυψε από καχεξία, 21 ημέρες μετά την επέμβαση. Μετά από μικρό χρονικό διάστημα το ίδιο έτος, ο William Halsted, στο Johns Hopkins University, διεξήγαγε με επιτυχία εκτομή περιληκυθικού νεοπλάσματος που προκαλούσε αποφρακτικό ίκτερο. Στην επέμβαση αυτή, ο Halsted αφαίρεσε τον όγκο με τομή στο δωδεκαδάκτυλο, και αναστόμωση του τελευταίου με τον παγκρεατικό και τον χοληδόχο πόρο. Ο ασθενής ανέρρωσε μεν από το χειρουργείο, εμφάνισε όμως υποτροπή του ικτέρου, 3 μήνες μετά την επέμβαση, και

χρειάστηκε επανεπέμβαση στην οποία διενεργήθηκε αναστόμωση του δωδεκαδακτύλου με την χοληδόχο κύστη. Ο ασθενής απεβίωσε 6 μήνες αργότερα λόγω τοπικής υποτροπής.

Το 1909, ο Walter Kausch, Καθηγητής Χειρουργικής στο Viktoria Hospital του Βερολίνου, διεξήγαγε την πρώτη επιτυχημένη ενιαία εκτομή της κεφαλής του παγκρέατος με το δωδεκαδάκτυλο για περιληκυθικό νεόπλασμα που προκαλούσε αποφρακτικό ίκτερο. Η επέμβαση αυτή έγινε σε δύο στάδια, με το πρώτο να συνίσταται στη δημιουργία αναστόμωσης μεταξύ χοληδόχου κύστης και νήστιδας, καθώς και εντερο-εντερο-αναστόμωσης, και το δεύτερο στην εκτομή του όγκου και την τελική ανακατασκευή της γαστρεντερο-αναστόμωσης, με απολίνωση του κοινού χοληδόχου πόρου, και αναστόμωση του παγκρεατικού κολοβώματος με το εναπομείναν δωδεκαδάκτυλο. Ο ασθενής απεβίωσε 9 μήνες αργότερα, λόγω χολαγγειίτιδας χωρίς εμφανή υποτροπή της νόσου.

Σχεδόν τριάντα χρόνια αργότερα, ο Allen Whipple, Διευθυντής Χειρουργική στο Columbia-Presbyterian Medical Center της Νέας Υόρκης, δημοσίευσε μια σειρά από τρεις ασθενείς με περιληκυθικό νεόπλασμα που υπεβλήθησαν σε τυπική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή 2 σταδίων(Whipple et al., 1935). Βέβαια, στις επεμβάσεις αυτές, δεν διενεργήθηκε αναστόμωση του παγκρεατικού κολοβώματος αλλά απλή σύγκλεισή του. Οι ασθενείς αυτοί επιβίωσαν για 30 ώρες, 8 ημέρες και 25 μήνες αντίστοιχα. Το 1942, ο Whipple δημοσίευσε τροποποίηση της επέμβασης, σε ένα στάδιο, σε ασθενή με μη λειτουργικό νησιδιακό όγκο του παγκρέατος, ο οποίος έζησε για 9 έτη μετά την επέμβαση. Λίγο αργότερα ο Whipple δημοσίευσε περαιτέρω τροποποίηση, που περιλάμβανε και παγκρεατο-νησιδική αναστόμωση, σε μεγάλο βαθμό, όπως αυτή διεξάγεται και σήμερα (Εικόνα 4)(Whipple, 1946).

Με την σταδιακή βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής επήλθε κι η σταδιακή βελτίωση στα χειρουργικά αποτελέσματα, όπως αυτά αποτυπώνονται κυρίως μέσω της περιεγχειρητικής θνητότητας. Στην εποχή των προαναφερθέντων πρωτοπόρων, η περιεγχειρητική θνητότητα άγγιζε το 35%, κι ακόμα και με τις τροποποιήσεις που εισήγαγε ο Whipple, αυτή δεν έπεσε κάτω από 33%. Το ποσοστό αυτό παρέμεινε το ίδιο υψηλό έως και τα τέλη της δεκαετίας του 1960, και σε συνδυασμό με τα όχι και τόσο καλά τότε μακροπρόθεσμα ογκολογικά



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση της σύγχρονης παγκρεατο-δωδεκαδακτυλ-εκτομής. Προσαρμογή από Scott Weldon/Baylor College of Medicine online resources

αποτελέσματα, υπήρχε αρκετός σκεπτικισμός σχετικά με την αποτελεσματικότητα της επέμβασης και την εφαρμογή της με θεραπευτικό ή παρηγορικό στόχο. Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1980 ωστόσο δημοσιεύτηκαν σειρές με αρκετά μειωμένη θνητότητα, μέχρι και σε ποσοστό 2%(Crist et al., 1987). Στην βελτίωση αυτή συνέβαλαν πολλοί παράγοντες, όπως ο αυξημένος αριθμός των διενεργούμενων επεμβάσεων, η ελάττωση του χειρουργικού χρόνου, η πρόοδος της αναισθησιολογίας και της εντατικής θεραπείας, αλλά κι η καλύτερη αντιμετώπιση επιπλοκών χάρη στις προόδους της επεμβατικής ακτινολογίας και της χρήσης των αντιβιοτικών. Σήμερα, τα περισσότερα εξειδικευμένα κέντρα στον κόσμο, αναφέρουν περιεγχειρητική θνητότητα της τάξης του 3%, ενώ έχει αποδειχθεί η σχέση χαμηλής θνητότητας και υψηλού αριθμού επεμβάσεων, κάτι που έχει συντελέσει στην κεντρικοποίηση της αντιμετώπισης των περιστατικών αυτών. Η προσέγγιση αυτή, εγγυάται καλύτερη επιλογή των ασθενών, ταχύτερη αναγνώριση των μετεγχειρητικών επιπλοκών και αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους(Yoshioka et al., 2014).

Από την άλλη μεριά, για να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της επέμβασης, χρειάστηκε η συμβολή της Παθολογικής Ογκολογίας ώστε να επιτευχθούν επιβιώσεις που να δικαιολογούν το περιεγχειρητικό ρίσκο. Από τις μελέτες στις αρχές του αιώνα, όπως η JASPAC 01 κι η PRODIGE-27, μέχρι τις πιο πρόσφατες PREOPANC κι ESPAC, η διάμεση συνολική επιβίωση βελτιώθηκε από το ιστορικό 12μηνο στην αποδεκτή σήμερα επιβίωσή της.

Συνολικά, παρά τις σημαντικότερες προόδους στην χειρουργική, οι επεμβάσεις του παγκρέατος συνοδεύονται από αξιοσημείωτη θνητότητα, αλλά και σημαντικά ποσοστά επιπλοκών που αγγίζουν το 40-50%, ωστόσο σε συνδυασμό με την κατάλληλη χημειοθεραπεία που βασίζεται στα σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα, οι επεμβάσεις αυτές αποτελούν την καλύτερη δυνατή επιλογή για την διαχείριση ασθενών με εξαιρετικό καρκίνο του παγκρέατος.

### Αρτηριακές εκτομές

Η δεύτερη συχνότερη αντένδειξη για χειρουργική εκτομή του κακρίνου του παγκρέατος, μετά την μεταστατική νόσο, είναι η εμπλοκή των μειζόνων αγγείων του μεσεντερίου, και συγκεκριμένα της άνω μεσεντερίου φλέβας κι αρτηρίας. Παρόλο που από το 1970, ο Fortner είχε προτείνει τεχνικές για την διαχείριση τέτοιων περιστατικών (Fortner, 1973), κι ενώ αρκετές μελέτες είχαν δείξει ότι εκτεταμένες επεμβάσεις με ανακατασκευή των αγγείων είναι τεχνικά εφικτές (Hartwig et al., 2016), μέχρι και πολύ πρόσφατα, η αντένδειξη αυτή παρέμενε. Οι βασικότεροι λόγοι ήταν αφενός οι επιπλοκές που συνόδευαν τέτοιες επεμβάσεις κι αφετέρου η αμελητέα βελτίωση της επιβίωσης που αυτή η επιθετική προσέγγιση προσέφερε. Όπως φαίνεται από μια μεγάλη μελέτη ανασκόπησης του 2011, η ανακατασκευή των μεγάλων αγγείων στην οπίσθια επιφάνεια του παγκρέατος και την αγκιστροειδή απόφυση, κι ιδίως την άνω μεσεντερίου αρτηρίας, συνοδευόταν από πενταπλασιασμό των επιπλοκών κι διπλασιασμό της θνητότητας (Mollberg et al., 2011).

Ωστόσο, από τη μία η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών κι αποτελεσμάτων, κυρίως λόγω της κεντροποίησης της διαχείρισης αυτών των περιστατικών, καθώς και η βελτίωση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας, ανέτρεψαν αυτό το καταρχήν αρνητικό ισοζύγιο. Νεώτερες μελέτες έδειξαν καταρχήν ότι η όποια μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα σχετιζόταν αποκλειστικά και μόνο με τον μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, κι όπως υποστηρίζουν οι περισσότερες ερευνητικές ομάδες, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να περιοριστεί, κι η επιπλοκή να αντιμετωπιστεί, με βελτίωση των τεχνικών αλλά και των πρωτοκόλλων περιεγχειρητικής φροντίδας. Από την άλλη, με τις τεχνικές αγγειακών εκτομών κι ανακατασκευών, επιτυγχάνεται ποσοστό εκτομών με αρνητικά όρια εκτομής, ανάλογα με τις επεμβάσεις σε ασθενείς χωρίς προεγχειρητική διάγνωση επινέμησης των αγγείων.



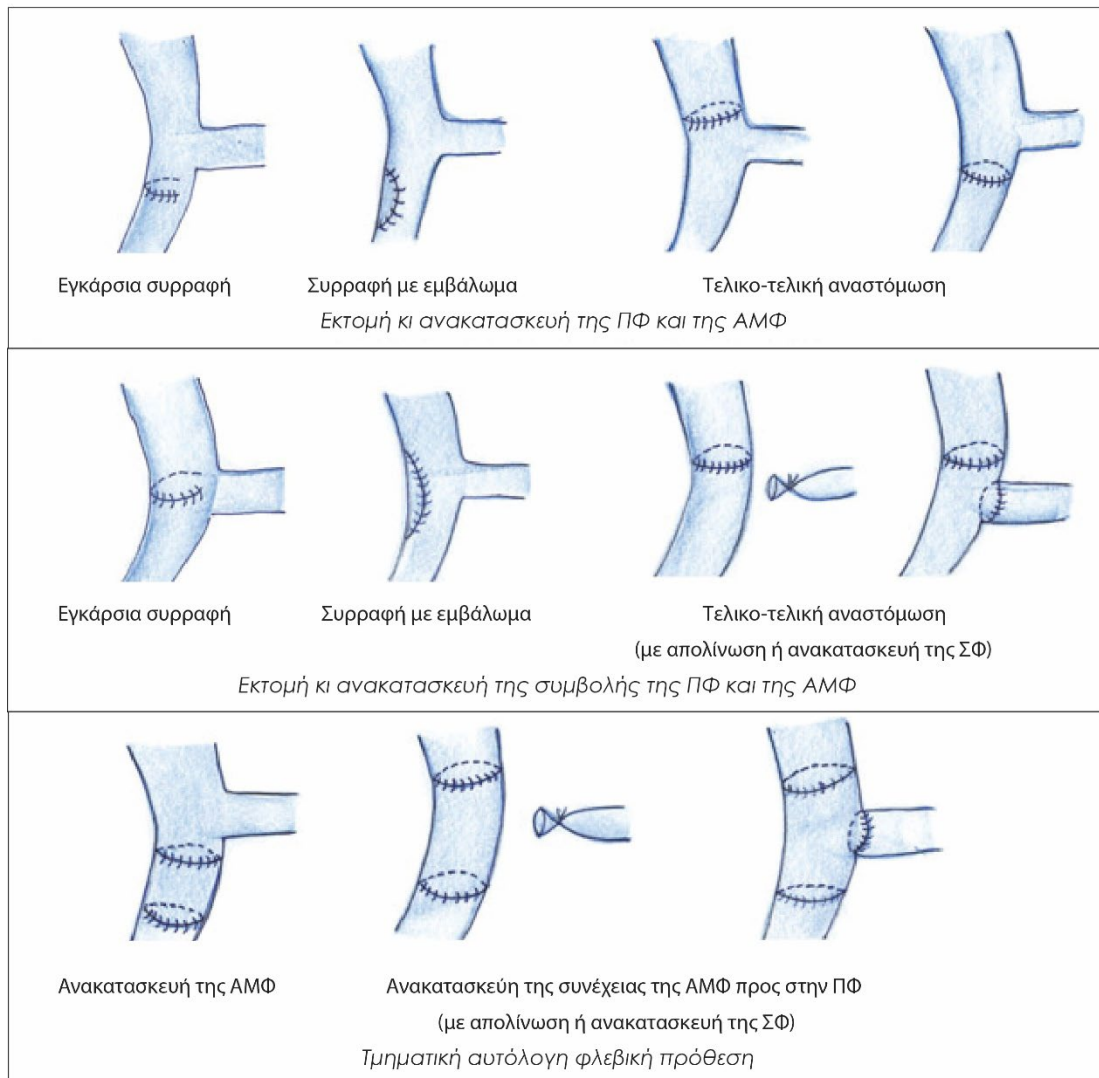
Επί του πρακτέου, οι ασθενείς που υποβάλλονται στις προχωρημένες αυτές επεμβάσεις, έχουν αυξημένα ποσοστά επιβίωσης στο 1, στα 3 και στα πέντε έτη, σε σχέση με τους ασθενείς που υποβάλλονται μόνο σε χημειοθεραπεία (63.7%, 23.4% και 23.4% αντί 41.7%, 3.2% και 0,  $p = 0.003$ ),(Del Chiaro et al., 2019). Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και σε μεταγενέστερες μελέτες κι από άλλες ερευνητικές ομάδες(Malczak et al., 2020).

Εν πολλοίς, το θέμα της επινέμησης της άνω μεσεντερίου φλέβας έχει λυθεί(Ravikumar et al., 2014), καθώς στην πλέον πρόσφατη σταδιοποίηση κατά AJCC, η διήθηση του συστήματος της πυλαίας φλέβας έχει υποτιμηθεί από T4 σε T3b(Roalso et al., 2020), και στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνεται η ανακατασκευή της όποιας διήθησης, ασχέτως της περιμέτρου(Ducieux et al., 2015, National Comprehensive Cancer Network, 2021). Απομένουσα σχετική αντένδειξη είναι το μήκος διήθησης, δηλαδή αν το νεόπλασμα φτάνει στα χαμηλότερα επίπεδα της άνω μεσεντερίου φλέβας, στην συμβολή των πρώτων νησιδικών συνιστωσών, οπότε και καθίσταται αδύνατη η ανακατασκευή(Ducieux et al., 2015, National Comprehensive Cancer Network, 2021). Οι πιθανοί τρόποι αντιμετώπισης επινέμησης της άνω μεσεντερίου φλέβας εξαρτώνται από το τμήμα του άξονα που δεν μπορεί να παρασκευαστεί ασφαλώς(Dua et al., 2015, Nimura, 2010), και οι βασικότερες τεχνικές παρουσιάζονται στην Εικόνα 5.

Το θέμα της επινέμησης της άνω μεσεντερίου αρτηρίας είναι ακόμα ανοικτό, και στις δύο σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες, κριτήριο μη εξαιρεσιμότητας πλέον αποτελεί ο περιβρογχισμός της αρτηρίας από τον όγκο σε περίμετρο άνω των 180 μοιρών(Ducieux et al., 2015, National Comprehensive Cancer Network, 2021).

Τέλος πρέπει να σημειωθεί, ότι στις περιπτώσεις ασθενών με νεοπλάσματα που διηθούν την άνω μεσεντέριο αρτηρία σε μεγαλύτερη από την προαναφερθείσα έκταση, ή διηθούν άλλες αρτηριακές δομές

όπως η κοινή ηπατική αρτηρία, έχει ρόλο η ακριβής μελέτη της αγγείωσης των συναφών οργάνων με κλασική αγγειογραφία, για την διερεύνηση της πιθανότητας να συνυπάρχουν αρτηριακές παραλλαγές που να επιτρέπουν την θυσία των μεγάλων αγγείων(Ducieux et al., 2015). Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση ασθενών με πρόσθετη δεξιά ηπατική αρτηρία που εκφύεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, και πρόσθετη αριστερή ηπατική αρτηρία που εκφύεται από την αριστερή γαστρική αρτηρία, στην οποία περίπτωση, υπό προϋποθέσεις, μπορεί να θυσιαστεί η κοινή ηπατική αρτηρία(Klaiber et al., 2019, Miyazaki et al., 2017).



Εικόνα 5. Τεχνικές εκτομής κι ανακατασκευής του σπληνοπυλαίου άξονα. Προσαρμογή από Nimura, 2010. ΠΦ: Πυλαία φλέβα, ΑΜΦ: Άνω μεσεντέριος φλέβα, ΣΦ: Σπληνική φλέβα

Χειρουργική επέμβαση μετά από νέο-επικουρική χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία

Από την πρώτη συστηματική μελέτη της νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση του εκτεταμένου καρκίνου του παγκρέατος, πολλά έχουν αλλάξει. Καταρχήν έχει ξεκαθαρίσει το όφελος που αυτή προσφέρει τόσο στην επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου, όσο και στην συνολική επιβίωση (Oba et al., 2021). Επίσης έχουν σε μεγάλο βαθμό ξεκαθαριστεί τα αποτελεσματικότερα χημειοθεραπευτικά και ακτινοθεραπευτικά σχήματα, με όσα μέσα διαθέτει σήμερα η Κλινική Ογκολογία (Temporo et al., 2021). Το σημαντικότερο όμως κεκτημένο της νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας, είναι η θέση της στην αντιμετώπιση της οριακά εξαιρεσίμης νόσου. Συγκεκριμένα, η χορήγηση νέο-επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας είναι ίσως η χρυσή τομή στην αντιμετώπιση των προαναφερθέντων όγκων με αγγειακή επινέμηση (Hackert et al., 2016).

Η επιλογή αυτή προκρίνεται διότι αφενός συνοδεύεται από μεγαλύτερες πιθανότητες για αρνητικά μικροσκοπικά όρια εκτομής, κι επακολούθως καλύτερη συνολική επιβίωση, αλλά και διότι αποτελεί ένα έμμεσο τρόπο εκτίμησης της επιθετικότητάς της νόσου και συνεπώς του οφέλους που μια επιθετική εκτομή μπορεί να προσφέρει. Εάν δηλαδή το νεόπλασμα επιδεινωθεί υπό χημειοθεραπεία, αυτό αποτελεί κακή ένδειξη, κι επομένως ο ασθενής είναι μάλλον απίθανο να ωφεληθεί από μια εκτεταμένη εκτομή, η οποία τελικά μόνο επιβάρυνση θα επιφέρει. Εάν αντιθέτως το νεόπλασμα ανταποκριθεί, αυτό υποδηλώνει ευνοϊκότερη βιολογική συμπεριφορά και το αναμενόμενο όφελος της εκτεταμένης επέμβασης πιθανότερα ξεπερνά το σχετικό ρίσκο.

Το πρόβλημα που προκύπτει όμως στις περιπτώσεις αυτές, και το οποίο έχει αποτυπωθεί στην σχετική βιβλιογραφία είναι ότι τα κλασικά μέσα αξιολόγησης της προόδου της νόσου, δηλαδή η απεικόνιση με υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία, φαίνεται να υποτιμούν το αποτέλεσμα της νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας. Δηλαδή, είναι συχνό

φαινόμενο, η επανασταδιοποίηση μετά από νέο-επικουρική χημειοθεραπεία, να μην διαπιστώνει καμία υποχώρηση της νόσου, ωστόσο όταν επιλέγεται η χειρουργική διερεύνηση, τόσο τα διεγχειρητικά ευρήματα, όσο κι η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος διαπιστώνουν απουσία διήθησης των μεγάλων αγγείων. Αυτό έχει οδηγήσει αρκετά κέντρα να αξιολογούν μόνο τη σημαντική πρόοδο νόσου στην απεικόνιση επανασταδιοποίησης μετά από νέο-επικουρική θεραπεία, ενώ κάθε άλλο αποτέλεσμα -υποχώρηση, στασιμότητα ή μικρή επιδείνωση-, να ακολουθούνται από χειρουργική διερεύνηση, σε ασθενείς βέβαια που το επιτρέπει η γενικότερη κατάσταση τους(Wagner et al., 2017).

#### Χειρουργική αντιμετώπιση ολιγομεταστατικής νόσου

Υπό το πρίσμα των προαναφερθέντων προόδων στις χειρουργικές τεχνικές, στην περιεγχειρητική διαχείριση και στην χημειοθεραπεία, αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει και την χειρουργική εκτομή μεταστάσεων από καρκίνο του παγκρέατος, κάτι που μέχρι πολύ πρόσφατα θεωρείτο απολύτως ατυχές. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι σε κέντρα που έχουν επαρκεί όγκο περιστατικών και συνεπώς τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα, είναι αποτελεσματική η χειρουργική εκτομή της ολιγομεταστατικής νόσου(Zhou et al., 2020, Wei et al., 2019, Lee et al., 2018, Yang et al., 2020). Δυστυχώς ωστόσο, δεν φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία στην βιβλιογραφία για τον ορισμό αυτής(Damanakis et al., 2019). Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στην χειρουργική αντιμετώπιση μόνο των ηπατικών μεταστάσεων, χωρίς όμως να υπάρχει συμφωνία σχετικά με τον μέγιστο επιτρεπόμενο αριθμό, το μέγεθος ή την κατανομή στους ηπατικούς λοβούς.

## ❖ Τα οιστρογόνα κι οι οιστρογονικοί υποδοχείς

### 1. Μηχανισμός δράσης των οιστρογόνων

Αν και έχουν περάσει λιγότερο από 50 έτη από την πρώτη αναγνώριση της αλληλεπίδρασης του βασικότερου οιστρογόνου, της εστραδιόλης, με τον μεμβρανικό της υποδοχέα, η μεγάλη κλινική σημασία της δράσης των οιστρογόνων σε φυσιολογικούς ιστούς, καλοήθεις παθήσεις αλλά και νεοπλασμάτα, έχει φέρει τη δράση των μορίων αυτών στο κέντρο της έρευνας. Ως αποτέλεσμα, έχει σημειωθεί δυσανάλογα μεγάλη πρόοδος στην αποσαφήνιση των ενδοκυτταρικών μονοπατιών.

Στην αρχή λοιπόν του μονοπατιού που ενεργοποιούν τα οιστρογόνα, βρίσκεται η αλληλεπίδρασή του με τους σχετικούς υποδοχείς, που όπως θα συζητηθεί αργότερα, πλέον γνωρίζουμε ότι πρόκειται για παραπάνω από έναν, με διαφορετικές δράσεις. Ο παλαιότερα γνωστός οιστρογονικός υποδοχέας, ο ER-α, αποτελεί κομβικό σημείο για τη συνολική δράση των οιστρογόνων, καθώς, όπως φαίνεται, κάθε δράση τους αναστέλλεται όταν σε αυτόν προσδεθεί κατάλληλος ανταγωνιστής(Levin, 2002).

Το βασικότερο μονοπάτι που ενεργοποιείται μετά την πρόσδεση των οιστρογόνων στον μεμβρανικό ER-α ξεκινάει με μια εισροή ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, το οποίο με τη σειρά του αυξάνει τα επίπεδα του κυκλικού AMP. Το τελευταίο οδηγεί σε ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C και αυτό ως γνωστόν οδηγεί στην ενεργοποίηση της τριφωσφορικής ινοσιτόλης και του επακόλουθου καταρράκτη, με αποτέλεσμα μιτωτικά ερεθίσματα(Kelly and Wagner, 1999, Levin, 1999).

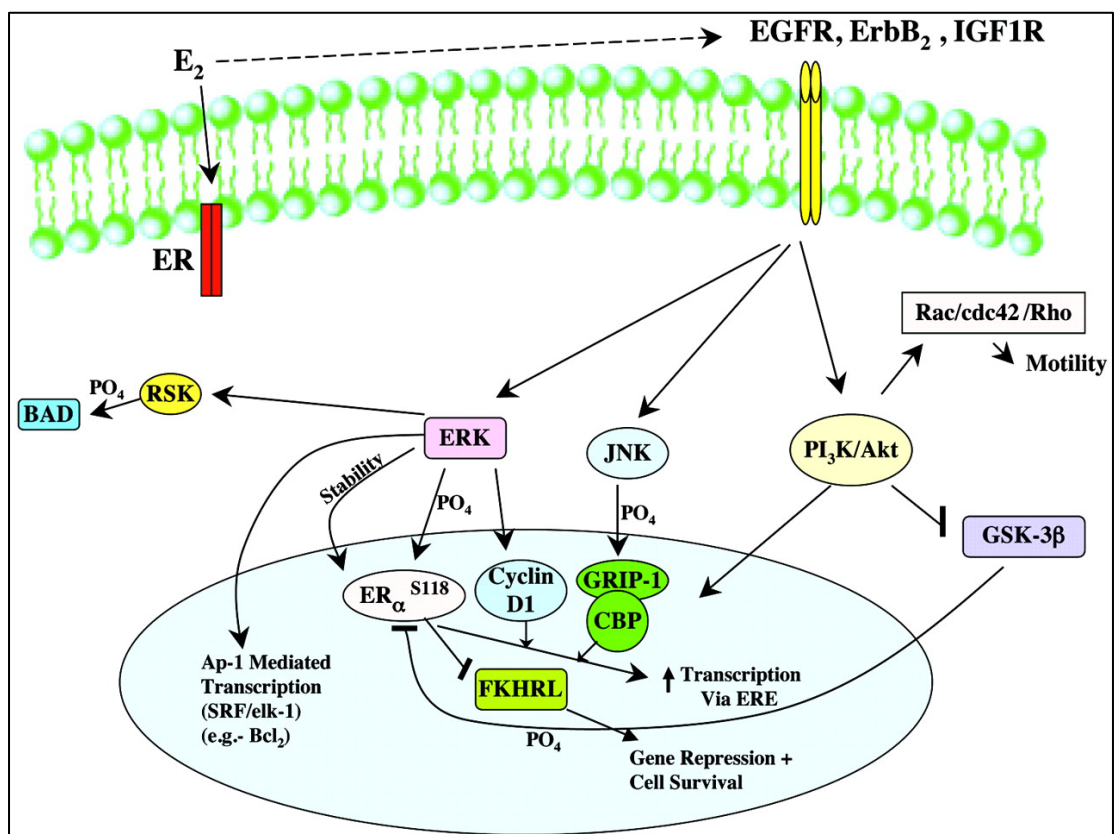
Άλλο ένα μονοπάτι με αποτέλεσμα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ξεκινάει πάλι με την πρόσδεση των οιστρογόνων στον ER-α, και κατόπιν την σειριακή ενεργοποίηση των κινασών *src*, *ras*, *raf*, *MAP* και τελικά ενεργοποίηση της *Extracellular-Regulated Kinase (ERK)*. Η τελευταία εκτός από μιτωτική δράση, έχει και αντι-αποπτωτική δράση, ιδίως σε

κυτταρικές σειρές καρκίνου μαστού(Castoria et al., 1999, Razandi et al., 2000).

Σε επίπεδο πυρήνα, αναγνωρίζονται και οι δύο τύποι των οιστρογονικών υποδοχέων, των οποίων ο ρόλος στον παγκρεατικό καρκίνο θα συζητηθεί παρακάτω. Ο πρώτος, ο ER-α, που όπως αναφέρθηκε παραπάνω απαντάται και στην κυτταρική μεμβράνη, κωδικοποιείται στις ζώνες 24-27 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 6. Αποτελείται από 8 εξώνια, που συνολικά κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη 595 αμινοξέων και 66kDa. Ο δεύτερος υποδοχέας, ο ER-β, κωδικοποιείται στις ζώνες 22-24 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 14, αποτελείται επίσης από 8 εξώνια, τα οποία κωδικοποιούν 530 αμινοξέα με συνολική μάζα 60kDa. Και οι δύο τύποι, με διαφορετικούς και συχνά αντίθετους μηχανισμούς επηρεάζουν άμεσα την οργάνωση της χρωματίνης, παρεμβαίνοντας στο βαθμό φωσφορυλίωσης των ιστονών. Σε βασικό επίπεδο, ο ER-α έχει περιοδική δράση, αποκαλύπτοντας περιοχές των γονιδίων στόχων, επιτρέποντας την έκφρασή τους και συχνότερα οδηγώντας σε κινητοποίηση του κυτταρικού κύκλου. Η περιοδικότητα αυτή συμπυκνώνεται όταν ο υποδοχέας συνδεθεί με τον προσδέτη του, ενισχύοντας έτσι τα μιτωτικά σήματα. Στην αλληλεπίδραση αυτή συμμετέχουν γνωστά μόρια όπως η ακετυλ-τρανσφεράση των ιστονών, η μεθυλ-τρανσφεράση των ιστονών, κι ο παράγοντας *Trefoil 1*(*Metivier et al., 2004*). Επίσης, ο ER-α, φαίνεται να αλληλεπιδρά με το μονοπάτι *SP-1*, ενεργοποιώντας την γνωστή κυτταροπολλαπλασιαστική του δράση. Αυτό αποτελεί και μια βασική διαφορά μεταξύ του ER-α και του ER-β(*Bjornstrom and Sjoberg, 2002*). Για αρκετό καιρό πιστεύαμε ότι οι δράσεις αυτές μεσολαβούνται αποκλειστικά από τον πυρηνικό υποδοχέα, σήμερα όμως γνωρίζουμε ότι τόσο ο μεμβρανικός υποδοχέας όσο και ο κυτταροπλασματικός υποδοχέας, μπορούν υπό προϋποθέσεις, μέσω αλληλεπιδρόντων μονοπατιών, να επιφέρουν τα ίδια αποτελέσματα (Εικόνα 6)(*Levin, 2005*).

Τέλος, προσθέτοντας στην πολυπλοκότητα των θέσεων και των δράσεων των οιστρογονικών υποδοχέων, θα πρέπει να προστεθεί κι η δυνατότητα ετερο-διμερισμού των δύο υποτύπων, ακόμη και των σχετικών μεταλλάξεών τους. Το ετεροδιμερές που προκύπτει, στα κύτταρα εκείνα που εκφράζουν και τους δύο υπότυπους, έχει δράση που σχετίζεται με την αναλογία έκφρασης των υποτύπων. Σε γενικές γραμμές έχει την ιδιότητα να αλληλεπιδρά με το DNA και με τα ρυθμιστικά γονίδια, αλλά κι έμμεσα με την λειτουργικότητα της χρωματίνης (Bai and Giguère, 2003).



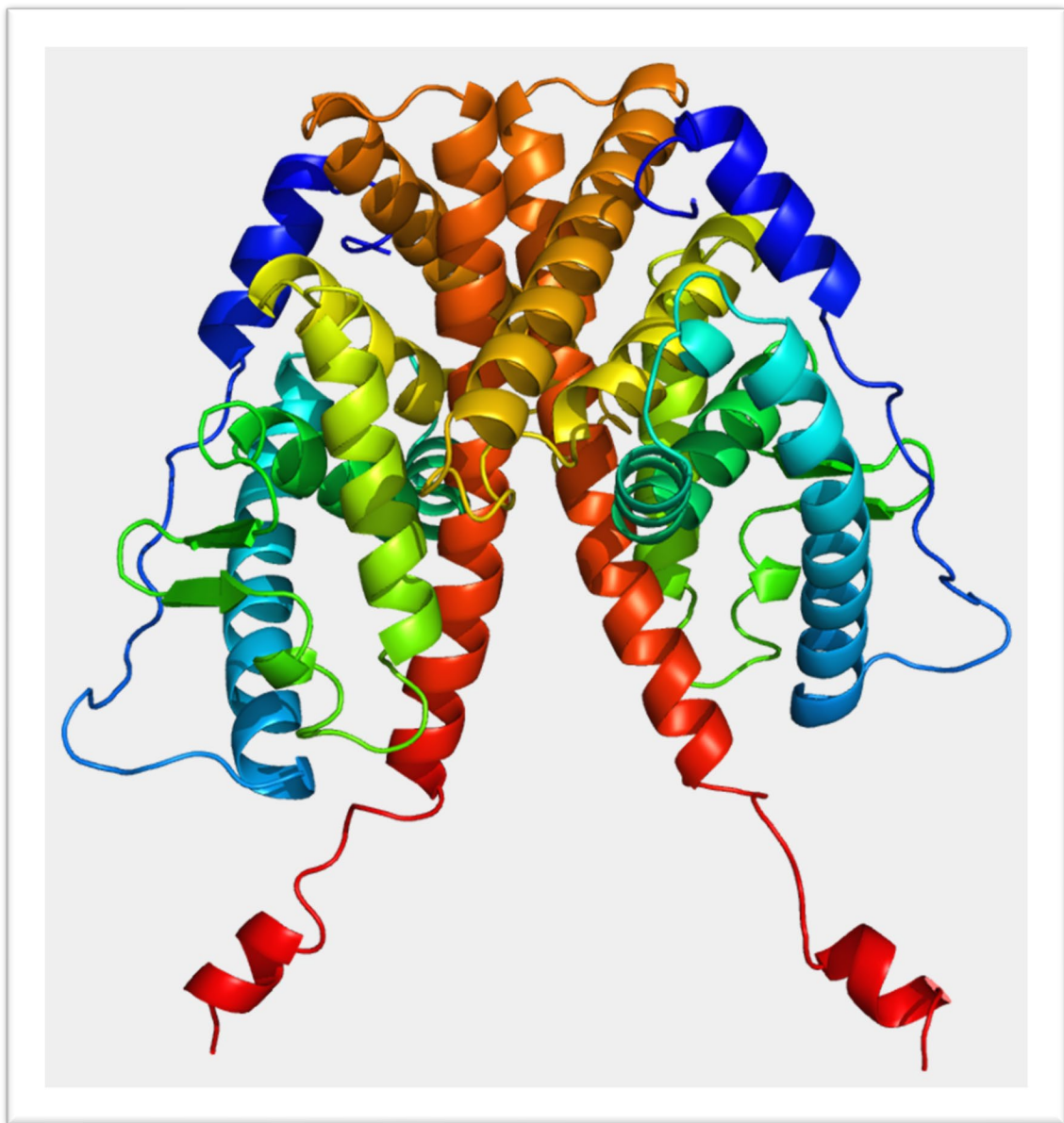


Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση των σημαντικότερων σηματοδοτικών μονοπατιών που ενεργοποιούνται από την αλληλεπίδραση των οιστρογόνων με τους μεμβρανικούς και πυρηνικούς υποδοχείς τους. IGF1R, IGF-I receptor; JNK, c-Jun N-terminal kinase; RSK, ribosomal S6 kinase. ERE, estrogen response element; CBP, cAMP response element binding protein (CREB)-binding protein; SRF, serum response factor. Πηγή: Levin, 2005

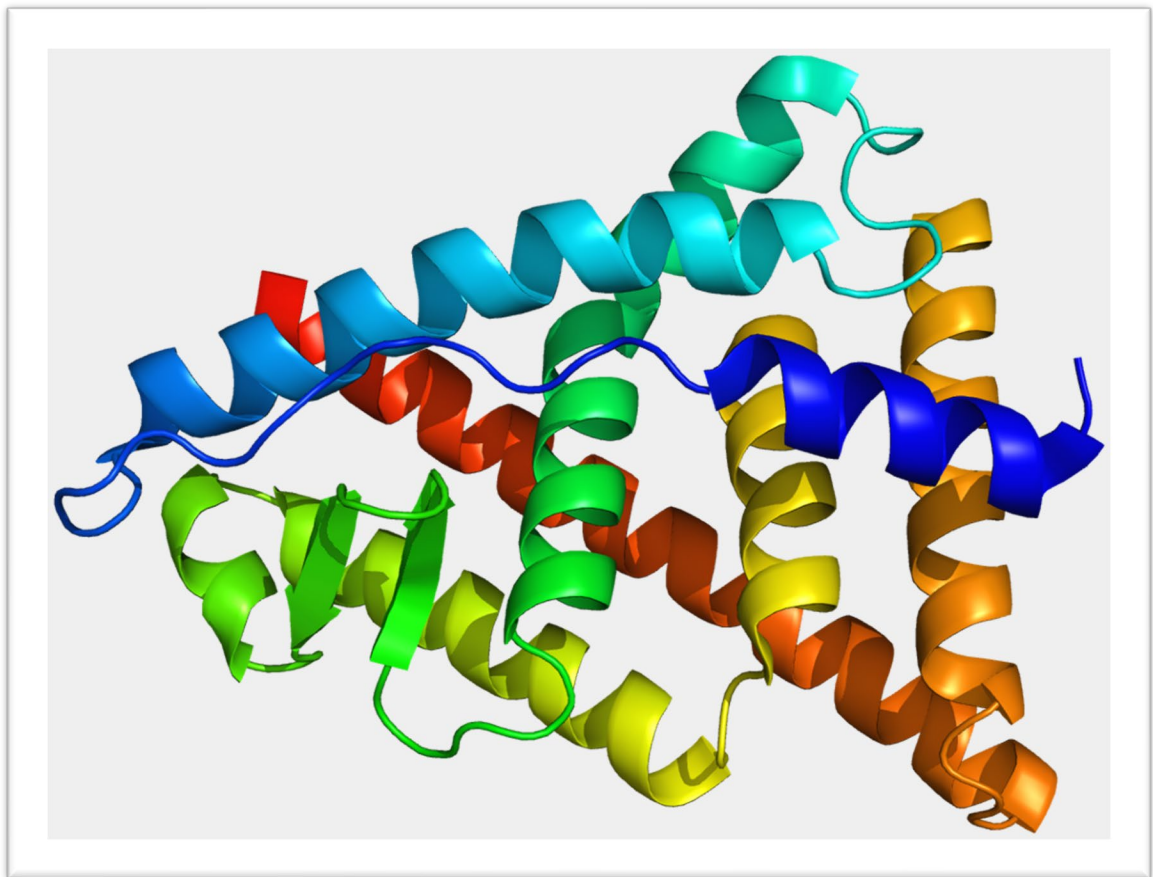
## 2. Ρόλος των οιστρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του παγκρέατος

### Πρώιμη περίοδος

Το 1973, οι Sandberg et al. περιέγραψαν την παρουσία μιας κυταρολυματικής πρωτεΐνης που δέσμευε την οιστριόλη και την εστραδιόλη-17β, σε τρία διαφορετικά είδη, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου(Sandberg et al., 1973). Πέντε έτη αργότερα, η ίδια ομάδα δημοσίευσε δύο ακόμα μελέτες. Η πρώτη σκόπευε να διερευνήσει εάν η δευσμετική αυτή πρωτεΐνη εκφραζόταν και σε κύτταρα που δεν ήταν γνωστοί βιολογικοί στόχοι και βρήκαν ότι η πρωτεΐνη εκφραζόταν αποκλειστικά στα παγκρεατικά κύτταρα, εικάζοντας ότι υφίσταται άγνωστη ειδική δράση(Sandberg and Rosenthal, 1979). Η δεύτερη μελέτη εστίαζε στην έκφραση της οιστρογονο-δεσμευτικής πρωτεΐνης στα εξωκρινή κύτταρα του παγκρέατος και του προστάτη. Υψηλή έκφραση της πρωτεΐνης καθώς και υψηλή δεσμευτικότητα προς στα οιστρογόνα, επιβεβαιώθηκαν κι οι συγγραφείς, ξαναδιατύπωσαν την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες με σκοπό την διαλεύκανση του ρόλου των οιστρογόνων στην βιολογία των κυττάρων του παγκρέατος. Οι πρώτες μελέτες που συσχέτισαν τις παγκρεατικές κακοήθειες και τους οιστρογονικούς υποδοχείς δημοσιεύθηκαν περίπου την ίδια περίοδο. Οι Molteni et al., επιβεβαίωσαν την οιστρογονο-δεσμευτική δραστηριότητα σε μοντέλα παγκρεατικού καρκίνου σε αρουραίους(Molteni et al., 1979),



Εικόνα 7. Τρισδιάστατη απεικόνιση της τριτοταγούς δομής του Οιστρογονικού Υποδοχέα - α



Εικόνα 8. Τρισδιάστατη απεικόνιση της τριτοταγούς δομής του Οιστρογονικού Υποδοχέα - β

προτείνοντας ότι ίσως τα οιστρογόνα μπορεί να μην ενέχονται μόνο στην φυσιολογική λειτουργία των παγκρεατικών κυττάρων αλλά και στην ανάπτυξη των παγκρεατικών κακοηθειών. Επιπλέον, οι Greenway et al, ανέφεραν πρόσδεση υψηλής συνάφειας, τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στον πυρήνα των παγκρεατικών καρκινικών κυττάρων, σε δείγματα που συνελλέγησαν από 6 ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα παγκρέατος(Greenway et al., 1981). Στην ίδια μελέτη, οι συγγραφείς εξέτασαν παγκρεατικό ιστό από 5 έμβρυα, όπου η δραστηριότητα των οιστρογονικών υποδοχέων ήταν επίσης υψηλή. Συνεπώς, οι συγγραφείς υποστήριξαν την άποψη ότι τα οιστρογόνα μπορεί να σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στην εμβρυϊκή ζωή αλλά και στην κακοήθεια, κι ήταν οι πρώτοι που πρότειναν ότι οι οιστρογονικοί υποδοχείς μπορούν να αποτελέσουν στόχο αντικαρκινικής θεραπείας. Οι Pousette et al, πήγαν έναν βήμα μπροστά και περιέγραψαν το μακρομόριο των οιστρογονικών υποδοχέων, επιβεβαιώνοντας τις δεσμευτικές ικανότητες της κεκαθαρμένης πρωτεΐνης κι ακολουθώντας το παράδειγμα της εστραμουστίνης στον προστάτη, πρότειναν ότι κυτταροτοξικοί παράγοντες με βάση τα οιστρογόνα θα μπορούσαν να ωφελήσουν επίσης κι ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος(Pousette et al., 1982). Η ίδια ομάδα ήταν η πρώτη που σχεδίασε μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ταμοξιφαίνης, κι ανακοίνωσαν τα αποτελέσματά τους το 1983, μια δεκαετία μετά την πρώτη σχετική μελέτη. Σε 14 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με οιστρογονικό ανταγωνιστή για ανεγχείρητο καρκίνο παγκρέατος, η διάμεση επιβίωση ήταν 8,5 μήνες. Παρόλο που αυτή δεν ήταν μια συγκριτική μελέτη, σε εκείνη την περίοδο, η διάμεση επιβίωση αναφοράς ήταν οι 2,5 μήνες.

Για τα επόμενα 5 έτη, έως στο 1989, η έρευνα κινήθηκε περισσότερο γύρω από τον περαιτέρω χαρακτηρισμό των μοριακών ιδιοτήτων, της πρόσδεσης και της πυρηνικής παρουσίας των οιστρογονικών υποδοχέων, ενώ μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του 1990 εστίαζαν

περισσότερο στον δυνητικό θεραπευτικό ρόλο των υποδοχέων. Με βάση την επιδημιολογική παρατήρηση ότι οι άνδρες ανέπτυσαν καρκίνο του παγκρέατος πιο συχνά από ότι οι γυναίκες, κι ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν υψηλότερο κίνδυνο μετά από ωθηκεκτομή, ορισμένοι ερευνητές πρότειναν ότι τα οιστρογόνα μπορεί να διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο εναντίον του καρκίνου του παγκρέατος και συνεπώς τα οιστρογόνα μπορούν να χορηγηθούν με θεραπευτικό στόχο. Μια άλλη ομάδα ερευνητών δοκίμασε διάφορους ορμονολογικούς χειρισμούς όπως τον ευνουχισμό, την ωθηκεκτομή και την χορήγηση οιστραδιόλης, ταμοξιφαίνης, και τεστοστερόνης σε αρουραίους Fischer, και βρήκαν ότι τα οιστρογόνα μείωναν τα οζίδια σε προκαρκινικά αδενικά παγκρεατικά κύτταρα. Περαιτέρω έρευνα σε αρουραίους Lewis κατέδειξε προστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων σε προκαρκινικές και καρκινικές βλάβες του παγκρέατος, ενώ η χορήγηση ταμοξιφαίνης δεν συνοδευόταν από κάποιο όφελος. Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, οι Benz et al, σημείωσαν ανασταλτική δράση της ταμοξιφαίνης, της δαναζόλης και κυρίως των προγεστινών σε κυτταρικές σειρές MiaPaCa(Benz et al., 1986). Σε τέσσερις μελέτες που εξέτασαν παγκρεατικό καρκινικό ιστό, μόνο ένα στα 80 δείγματα ανευρέθη θετικό για την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων. Όσον αφορά κλινικές μελέτες, δύο ομάδες ανέφεραν βελτιωμένη διάμεση επιβίωση σε ασθενείς με ανεγχείρητο παγκρεατικό αδenoκαρκίνωμα. Η πρώτη μελέτη έδειξε διάμεση επιβίωση 7 μηνών σε 10 ασθενείς κι η δεύτερη διάμεση επιβίωση 7 μηνών σε 24 ασθενείς, συγκρίνοντάς τα με ιστορική ομάδα μαρτύρων όπου η διάμεση επιβίωση ήταν 2-3 μήνες. Άλλη μια προοπτική μελέτη δεν ανέδειξε απόκριση σε 14 ασθενείς. Οι Bakkevold et al, τυχαιοποίησαν 176 ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο παγκρέατος, σε μια ομάδα 92 ασθενών που έλαβαν ταμοξιφαίνη και σε μία ομάδα 84 ασθενών που έλαβαν placebo, και δεν ανίχνευσαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην διάμεση επιβίωση (115 εναντίον 122 ημερών)(Bakkevold et al., 1990). Παρόλα αυτά, ανέδειξαν μια υποομάδα ασθενών, που

αποτελείτο από γυναίκες με στάδιο N1M0, στις οποίες η χορήγηση ταμοξιφαίνης οδήγησε σε διάμεση επιβίωση 191 ημερών, σε αντιδιαστολή με διάμεση επιβίωση 45 ημερών στην αντίστοιχη ομάδα ελέγχου ( $p=0.011$ ), ωστόσο διατύπωσαν την αμφιβολία ότι αυτό μπορεί να ήταν τυχαίο εύρημα κι όχι αποτέλεσμα της αγωγής. Οι Taylor et al, τυχαιοποίησαν 44 ασθενείς ίδιας νόσου και σταδίου όπως και στην προηγούμενη μελέτη, και παρουσίασαν διάμεση επιβίωση 75 ημερών στους 22 ασθενείς που έλαβαν ταμοξιφαίνη εναντίων 131 ημερών στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου ( $p=0.2$ )(Taylor et al., 1993).

Προκειμένου να ρίξουν φως σ' αυτή την διχογνωμία, οι Kuramoto et al, εξέτασαν 7 διαφορετικές κυτταρικές σειρές καρκίνου παγκρέατος. Βρήκαν ότι ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου συσχετιζόταν με την λειτουργική κατάσταση των οιστρογονικών υποδοχέων(Kuramoto et al., 1995). Επιπλέον, δοκιμάζοντας διάφορους τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων, βρήκαν ότι η μεντρόξυ-προγεστερόνη είχε σημαντική αντικαρκινική δράση σε τρεις κυτταρικές σειρές. Τέλος, οι Singh et al, προσδιόρισαν την ποσότητα του αγγελιαφόρου RNA των οιστρογονικών υποδοχέων σε ιστούς παγκρεατικού καρκίνου και βρήκαν ότι ακόμα και στους ιστούς που ελέγχονταν θετικοί για τους υποδοχείς, η ποσότητα ήταν πολύ μικρή(Singh et al., 1997). Για τον λόγο αυτό, οι συγγραφείς, επιχειρηματολόγησαν ότι αυτή μπορεί να είναι η αιτία που οι ανοσο-ιστοχημικές μελέτες αποτυγχάνουν να ανιχνεύσουν την παρουσία οιστρογονικών υποδοχέων, κι ως εκ τούτου οι σχετική θεραπεία μπορεί να είναι αποτυχεστική μόνο σε μια υποομάδα ασθενών με σημαντική ποσότητα οιστρογονικών υποδοχέων. Οι δύο αυτές μελέτες, πρότειναν ότι τόσο η αξιολόγηση της έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων, όσο και η θεραπευτική στόχευση θα πρέπει να γίνουν πιο ακριβείς και να εστιάσουν σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών.

### ER-α εναντίων ER-β

Το πεδίο επρόκειτο να αλλάξει ριζικά το 1996 όταν οι Mosselman et al. περιέγραψαν έναν άλλο οιστρογονικό υποδοχέα, με εκτεταμένες ομοιότητες με τον ήδη γνωστό και μελετημένο υποδοχέα. Ο δεύτερος αυτός υποδοχέας ονομάστηκε ER-β σε αντιδιαστολή με τον προηγουμένως γνωστό υποδοχέα που ονομάστηκε ER-α. Ωστόσο πέρα από τις ομοιότητες αναγνωρίστηκαν και διαφορές που θα μπορούσαν να εξηγήσουν διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες (Mosselman et al., 1996). Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η τεχνική Northern blot δεν ήταν ακριβής για τον προσδιορισμό του ER-β, κι αυτό θα μπορούσε να είναι ο λόγος για τον οποίο οι προηγούμενες μελέτες αποτύγχαναν να τον ανιχνεύσουν. Επιπλέον, μικρές δομικές διαφορές θα μπορούσαν να σημαίνουν ότι ο ER-β είχε μικρότερη συνάφεια με τους προσδέτες που είχαν μελετηθεί, καθώς επίσης και με τα υποτιθέμενα γονίδια-στόχους. Συνολικά κατέληξαν ότι η απομόνωση του ER-β καθιστούσε απαραίτητη την επανεξέταση των ευρημάτων των προηγούμενων μελετών. Δύο μελέτες από την ίδια ερευνητική ομάδα ανέδειξαν ότι η υψηλότερη έκφραση ER-β, τόσο στην μη φωσφορυλιωμένη όσο και στην φωσφορυλιωμένη μορφή, σχετιζόταν με χειρότερη πρόγνωση μετά από χειρουργική εκτομή παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος. Η πρώτη μελέτη διεξήχθη σε δείγματα που είχαν ληφθεί από 84 ασθενείς, και στους ασθενείς που ήταν ER-β θετικοί η διάμεση επιβίωση ήταν 13,5 μήνες, ενώ στους ασθενείς που ήταν ER-β αρνητικοί, η διάμεση επιβίωση ήταν 23,5 μήνες ( $p=0.029$ ), πράγμα που επιβεβαιώθηκε και στην πολυπαραγοντική ανάλυση (hazard ratio 1.938,  $p=0.047$ ).

Η δεύτερη μελέτη εξέταση την φωσφορυλιωμένη μορφή του υποδοχέα σε 175 ασθενείς, με παρόμοια ευρήματα που συνέδεαν την υψηλότερη έκφραση με χαμηλότερη διάμεση επιβίωση (29 εναντίον 15,1 μηνών,  $p=0.016$ ), που και πάλι επιβεβαιώθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση



(hazard ratio 1.9,  $p=0.013$ ). Τέλος, οι Kondoh et al., έδειξαν ότι η 15-deoxy- $\Delta$ 12,14-prostaglandin-J2 αναστέλλει τον σηματοδοτικό καταρράκτη της MAP κινάσης, κι έτσι ελαττώνει την φωσφορυλίωση του ER- $\beta$  και συνεπώς καταστέλλει την έκφραση της αντίστροφης τρανσκριπτάσης της ανθρώπινης τελομεράσης, με τελικό αποπτωτικό αποτέλεσμα(Kondoh et al., 2007).

Η σημασία των δομικών διαφορών μεταξύ ER- $\alpha$  και ER- $\beta$  υποστηρίχθηκε επίσης κι από τους Barkhem et al, που εξέτασαν την αλληλεπίδραση γνωστών προσδετών και των δύο υποδοχέων(Barkhem et al., 1998). Η ταμοξιφαίνη για παράδειγμα είχε μερικό αποτέλεσμα αγωνιστή/ανταγωνιστή προς στον ER- $\alpha$ , αλλά αποκλειστικά αποτέλεσμα ανταγωνιστή προς στον ER- $\beta$ . για τον λόγο αυτό πρότειναν ότι το αποτέλεσμα την τροποποίησης των οιστρογονικών υποδοχέων θα πρέπει να εξεταστεί με προσδέτες αποκλειστικούς για τον κάθε υποδοχέα. Η υπόθεση ότι οι δύο υποδοχείς δεν εκφράζονται εξίσου σε όλους τους τύπους των κυττάρων επιβεβαιώθηκε από τους Iwao et al, που συνέκριναν τη διαφορική έκφραση mRNA των δύο υποδοχέων σε ιστούς καρκίνου παγκρέατος και καρκίνου μαστού(Iwao et al., 2001). Βρήκαν ότι το mRNA του ER- $\alpha$  ήταν υψηλότερο σε ER-θετικούς καρκίνους μαστού, το mRNA του ER- $\beta$  ήταν υψηλότερο σε ER-αρνητικούς καρκίνους μαστού, κι ο λόγος του mRNA ER- $\alpha$ /ER- $\beta$  ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε καρκίνους παγκρέατος. Οι Konduri et al, προσδιόρισαν το πηλίκο αυτό σε 8 κυτταρικές σειρές καρκίνου παγκρέατος(Konduri and Schwarz, 2007) και βρήκαν ότι η έκφραση του ER- $\beta$  ήταν υψηλότερη από την έκφραση του ER- $\alpha$  σε 7 από τις 8 σειρές. Το πηλίκο σχετίστηκε με το αποτέλεσμα της οιστραδιόλης και της γενιστεΐνης, ενώ η προσθήκη αυτών των δύο προσδετών αποδυνάμωσε την κυτταροτοξική δράση της γεμισιταβίνης. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι μόνοι οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές του ER- $\beta$  θα μπορούσαν πιθανώς να έχουν αντικαρκινικό αποτέλεσμα. Προς στην κατεύθυνση αυτή, οι Martin-Santamaria et al, συνέθεσαν 4 νέα μόρια που μπορούν να

χρησιμοποιηθούν ως βασικές δομές για τη δημιουργία προσδετών των οιστρογονικών υποδοχέων, με εξατομικευμένη συνάφεια και δράση αγωνιστή/ανταγωνιστή(Martin-Santamaria et al., 2008). Δύο από τα μόρια αυτά έδειξαν πράγματι αντικαρκινική δράση σε *in vitro* μελέτες με κυτταρικές σειρές Panc-1 και L36PL. Οι συγγραφείς εξήγησαν επίσης ότι τα ευρήματά τους θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη αγωνιστών αποκλειστικά του ER-β, με επακόλουθη χρήση στην περαιτέρω έρευνα και την στοχευμένη αντικαρκινική θεραπεία

### Συμπέρασμα

Η ανακάλυψη των οιστρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του παγκρέατος δημιούργησε ελπίδες ότι ένας νέος θεραπευτικός στόχος θα μπορούσε να αναπτυχθεί. Παρά τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, επακόλουθες μελέτες δεν ανέδειξαν σταθερό πρότυπο έκφρασης και οι κλινικές μελέτες με ταμοξιφαίνη δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικό κλινικό όφελος. Περαιτέρω μελέτες αποκάλυψαν την ύπαρξη ενός δεύτερου τύπου οιστρογονικού υποδοχέα, που ονομάστηκε ER-β, με διαφορετικές ιδιότητες σε σχέση με τον προηγούμενος γνωστό. Η προγνωστική του αλλά κι η δυνητικά θεραπευτική του αξία βρήκαν βάση σε *in vitro* αλλά και κλινικές μελέτες. Υπάρχουν οπωσδήποτε πλευρές σχετικά με την αξιολόγηση της έκφρασης, της λειτουργίας και των θεραπευτικών εφαρμογών που δεν έχουν διαλευκανθεί ακόμα. Προτείνεται συνεπώς η περαιτέρω διερεύνηση με στοχευμένο σχεδιασμό ώστε να εξετάσουν τον ρόλο του ER-β συγκεκριμένα, ώστε να μην διαφύγει η πιθανή ευκαιρία να κερδηθεί έδαφος εναντίον μιας επίμονης, θανατηφόρας νόσου.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ❖ Συλλογιστική

Με δεδομένη την αναγνώριση της ύπαρξης των δύο διαφορετικών υποτύπων οιστρογονικών υποδοχέων κρίνεται σκόπιμη η μελέτη της διαφορικής τους έκφρασης στους διάφορους τύπους παγκρεατικών βλαβών. Θεωρείται πιθανή η υψηλότερη έκφραση του ενός υποτύπου στις καλοήθεις βλάβες και του δεύτερου τύπου στις κακοήθεις βλάβες. Η επιβεβαίωση της διαφορικής έκφρασης, με πρόκριση του ER-B στις κακοήθεις βλάβες του παγκρέατος, θα πρέπει να ελεγχθεί ως προς στην συσχέτισή της με άλλες γνωστές γονιδιακές βλάβες, με κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, αλλά και με κλινικά ογκολογικά αποτελέσματα.

Τα ευρήματα από μια τέτοια ανάλυση, θα μπορούσαν θεωρητικά να αναδείξουν τον ρόλο της διαφορικής έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του παγκρέατος, τόσο σε διαγνωστικό, όσο σε προγνωστικό αλλά και σε θεραπευτικό επίπεδο.

## ❖ Μεθοδολογία

### 1. Συλλογή δεδομένων

Τα αρχεία ενός τριτοβάθμιου κέντρου αντιμετώπισης νοσημάτων του παγκρέατος διερευνήθηκαν, και οι φάκελοι των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή παγκρέατος από το 2002 έως και το 2011 ανασύρθηκαν. Ακολούθησε εξαγωγή των δεδομένων σχετικά με την ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση, το φύλο των ασθενών, ο ιστολογικός τύπος των παγκρεατικών βλαβών, και για τις κακοήθεις βλάβες ο βαθμός διαφοροποίησης καθώς και το στάδιο κατά TNM. Η προοπτικά τηρούμενη βάση δεδομένων του ομόλογου τμήματος Παθολογικής Ογκολογίας προσπελάστηκε ώστε να εξαχθούν τα αντίστοιχα δεδομένα σχετικά με την επικουρική θεραπεία που έλαβαν οι ασθενείς με διάγνωση καρκίνου, την παρακολούθηση, την υποτροπή και την επιβίωση. Τέλος το αρχείο ιστοικού υλικού του ομόλογου εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής διερευνήθηκε ώστε να ληφθεί ιστολογικό υλικό για περαιτέρω διερεύνηση.

## 2. Case-matching

### Matching

Δύο ομάδες ασθενών καθορίστηκαν με βάση την ιστολογική διάγνωση, ήτοι καλοήθεις κυστικές βλάβες κι αδеноκαρκίνωμα εκ των παγκρεατικών πόρων. Η αντιστοίχιση περιστατικών έγινε με αναλογία 1 προς 2. Κριτήρια για την αντιστοίχιση ήταν το φύλο (απόλυτη ταύτιση), η ηλικία  $\pm 5$  έτη) και το μέγεθος της βλάβης ( $\pm 2$ εκ.).

### 3. Εργαστηριακές μέθοδοι

#### Ανοσοϊστοχημεία

Οι αντίστοιχοι ιστοί, μονιμοποιημένοι σε φορμόλη κι εμβαπτισμένοι σε παραφίνη καθώς και τα ανάλογα αντιπροσωπευτικά δείγματα ελέγχθηκαν, ώστε να ληφθούν εκ νέου αντιπροσωπευτικές τομές. Οι τελευταίες επεξεργάστηκαν με την μεθοδολογία αυτόματης ανοσοϊστοχημείας κατά Ventana, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, με κατάλληλους αρνητικούς και θετικούς μάρτυρες. Η έκφραση του ER-α αξιολογήθηκε με την χρήση SP1 μονοκλωνικού αντισώματος από κονίκλους (Biocare Medical, Pacheco, CA, USA), σε αραιώση 1:50 (Cheang et al., 2006). Η έκφραση του ER-β αξιολογήθηκε με την χρήση EMR02 μονοκλωνικού αντισώματος από κονίκλους (Novocastra, Newcastle, UK), σε αραιώση 1:100 (Kornaga et al., 2016). Η αξιολόγηση έγινε με βάση την καθιερωμένη ημι-ποσοτική μέθοδο του σκορ ανοσοαντίδρασης (Immunoreactive Score (IRS), Πίνακας 3) (Remmele and Stegner, 1987) καθώς επίσης και με την το ημι-ποσοτικό Allred scoring system (AS, Πίνακας 4) (Allred et al., 1990).

Πίνακας 3. Ακολουθία αξιολόγησης, κι εργαστηριακής και κλινικής ερμηνείας χρώσης για την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων κατά το σύστημα Immunoreactive Score (IRS)

Ποσοστό θετικών κυττάρων	Ένταση χρώσης	IRS (γινόμενο / 0-12)
0 = κανένα θετικό κύτταρο	0 = καμία αντίδραση χρώσης	0-1 = αρνητική χρώση
1 = <10% θετικά κύτταρα	1 = ήπια αντίδραση	2-3 = ήπια χρώση
2 = 10-50% θετικά κύτταρα	2 = μέτρια αντίδραση	4-8 = μέτρια χρώση
3 = 51-80% θετικά κύτταρα	3 = έντονη αντίδραση	9-12 = ισχυρά θετική χρώση
4 = >80% θετικά κύτταρα		
<b>Ερμηνεία</b>		
<b>IRS - βαθμοί</b>	<b>IRS - κατάταξη</b>	
0-1	0 = αρνητικό αποτέλεσμα	
2-3	1 = θετικό αποτέλεσμα, ασθενής έκφραση	
4-8	2 = θετικό αποτέλεσμα, ήπια έκφραση	
9-12	3 = θετικό αποτέλεσμα, ισχυρή έκφραση	



Πίνακας 4. Ακολουθία αξιολόγησης και κλινικής ερμηνείας χρώσης για την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων κατά το σύστημα Allred

Ποσοστό θετικών κυττάρων	Ένταση χρώσης	Allred score (άθροισμα / 0-8)
0 : κανένα θετικό κύτταρο	0 = αρνητική χρώση	0-1 = καμία κλινική αποτελεσματικότητα
1 : ≤1% θετικά κύτταρα	1 = ασθενής χρώση	2-3 = μικρή πιθανότητα κλινικού οφέλους (20%)
2 : 1-10% θετικά κύτταρα	2 = ενδιάμεση χρώση	4-6 = μέτρια πιθανότητα κλινικού οφέλους (50%)
3 : 11-33% θετικά κύτταρα	3 = ισχυρή χρώση	7-8 = καλή πιθανότητα κλινικού οφέλους
4 : 34-66% θετικά κύτταρα		
5: 67-100% θετικά κύτταρα		

#### 4. Στατιστική ανάλυση

Οι διπαραγοντικές συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με τη χρήση του Fisher's exact test για διχοτομικές κατηγορικές μεταβλητές, με τη μέθοδο του  $\chi^2$  για κατηγορικές μεταβλητές με πάνω από δυο κατηγορίες, με τη μέθοδο της συσχέτισης Spearman για ποσοτικές μεταβλητές και με τη μέθοδο του log rank για χρονοσειρές (επιβίωση ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση). Οι διάμεσες τιμές συνεκρίθησαν μεταξύ των ομάδων των κατηγορικών μεταβλητών με τη χρήση του Mann Whitney U test για διχοτομικές μεταβλητές, και με τη μέθοδο του independent samples median test για κατηγορικές μεταβλητές με πάνω από δύο ομάδες. Η επιβίωση ελεύθερη νόσου κι η συνολική επιβίωση εκτιμήθηκαν με την μέθοδο παλινδρόμησης Cox. Τιμή p μικρότερη του 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Χρησιμοποιήθηκαν συστηματικά συγκρίσεις two tailed όπου αυτό ήταν εφικτό. Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη με ψρήση του στατιστικού πακέτου IBM SPSS Statistics version 25 (International Business Machines Corp, Armonk, NY, USA).

## ❖ Ευρήματα

Συνολικά 209 ασθενείς, υπεβλήθησαν σε παγκρεατική εκτομή με σκοπό την ίαση κατά το εξεταζόμενο διάστημα. Καλοήθεις βλάβες ανευρέθησαν σε 22 από αυτούς, παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα ανευρέθη σε 129 παρασκευάσματα, ενώ τα υπόλοιπα 58 περιστατικά αποτελούνταν από νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα (n=19), αδενοκαρκινώματα εκ του λεπτού εντέρου και των χοληφόρων (n=25), παγκρεατίτιδα (n=11), ψευδοκύστεις (n=1), και σε δύο περιπτώσεις μεταστατικούς όγκους. Μετά την εφαρμογή του matching, 6 περιπτώσεις καλοηθών παγκρεατικών νεοπλασμάτων εξαιρέθηκαν διότι το μέγεθός τους ήταν τόσο μεγάλο που δεν μπορούσε να γίνει κατάλληλη αντιστοίχη (δύο περιστατικά με μέγεθος όγκου 11εκ. και 17εκ.), ή επειδή η ασθενείς ήταν τόσο νέοι σε ηλικία που δεν ήταν δυνατό να βρεθεί κατάλληλη αντιστοίχιση με ασθενή με αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος (4 περιστατικά με ηλικίες 25, 27, 35 και 45 έτη). Δοκιμάστηκε χάλαρωση των κριτηρίων αντιστοίχισης σε ηλικία  $\pm 10$  έτη και μέγεθος όγκου  $\pm 5$ εκ, αλλά και πάλι δεν ήταν εφικτή η αντιστοίχιση, ούτε όταν επιχειρήθηκε αντιστοίχιση δύο εκ των τριών παραμέτρων. Ως εκ τούτου αυτά τα περιστατικά αποκλείστηκαν από την περαιτέρω μελέτη. Τελικά 16 περιστατικά με καλοήθη νεοπλασμάτα και 32 περιστατικά με αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος περιελήφθησαν στην ανάλυση. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τις αντίστοιχες υποομάδες, καθώς και την ποιότητα της αντιστοίχισης.

Πίνακας 5. Δημογραφικές λεπτομέρειες και δεδομένα αντιστοίχισης περιστατικών

	Πλήρης κοορτή			Αντιστοιχισμένα περιστατικά		
	Σύνολο n=209	Παγκρεατικά αδενοκαρκινώματα n=129	Καλοήθειες βλάβες n=22	Παγκρεατικά αδενοκαρκινώματα n=32	Καλοήθειες βλάβες n=16	P value**
Ηλικία*	66 (24-87)	67 (45-87)	63 (24-82)	64 (45-87)	63 (49-82)	0,734
Φύλο†	91 (43,54)	96 (74,42)	17 (77,27)	24 (75)	12 (75)	1,000
Μέγεθος‡	4 (1,2-17)	3,5 (1,2-8)	5 (1,8-17)	3,5 (1,2-9)	4,5 (1,8-10)	0,187
Βαθμός§						
I		29 (22,48)		4 (12,5)		
II		60 (46,51)		22 (68,75)		
III		40 (31,01)		6 (18,75)		

\*σε έτη, διάμεση (εύρος)

†γυναίκες, n (ποσοστό)

‡σε εκατοστά, διάμεση (εύρος)

§n (ποσοστό)

\*\*σύγκριση μεταξύ των αντιστοιχιζόμενων υπο-ομάδων

Η διεξαχθείσα χειρουργική επέμβαση ήταν η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή σε 30 περιστατικά (62,5%), η περιφερική παγκρεατεκτομή σε 15 περιστατικά (31,25%) κι η ολική παγκρεατεκτομή σε 3 περιστατικά (6,25%). Τα 16 προς μελέτη περιστατικά με καλοήθεις όγκους αποτελούνταν από 9 κυστικά ορώδη νεοπλάσματα (56,25%), πέντε βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (31,25%) και δύο κυστικά ψευδοθηλώδη νεοπλάσματα (12,5%).

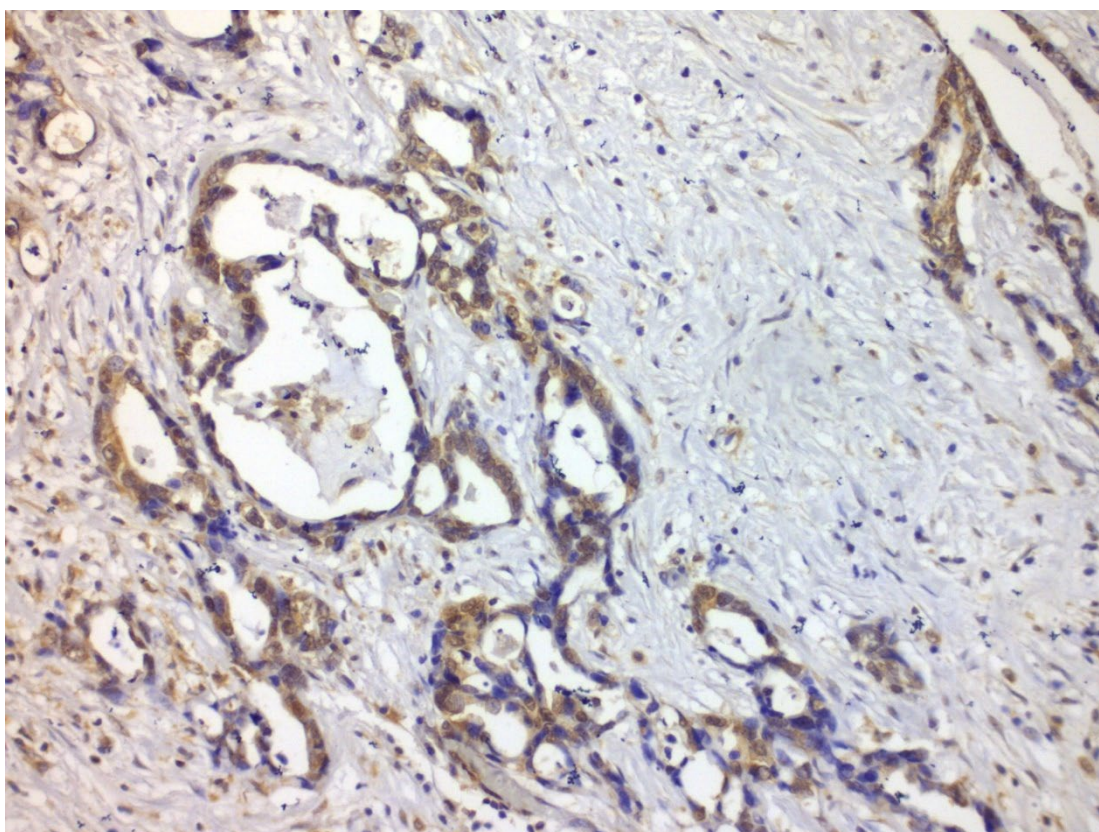
Αναφορικά με τους 32 ασθενείς με παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα που περιελήφθησαν στην τελική ανάλυση, δύο είχαν νόσο σταδίου T2 (6,3%), 28 στάδιο T3 (87,5%), και 2 είχαν σταδιο T4 (6,4%). Επτά ασθενείς (21,9%), δεν είχαν θετικούς λεμφαδένες ενώ οι υπόλοιποι 25 (78,1%) είχαν στάδιο N1 και πλέον. Τρεις ασθενείς (11,5%) δεν έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, λόγω αντενδείξεων που σχετίζονταν με το ατομικό τους αναμνηστικό, ενώ οι υπόλοιποι 23 ασθενείς (88,5%) έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την γεμισιταβίνη. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν οι 11 μήνες (εύρος: 4-60 μήνες). Δύο ασθενείς χάθηκαν κατά την παρακολούθηση και 4 παρέμειναν ελεύθεροι νόσου μέχρι την τελευταία επανεκτίμηση, 5 έτη μετά την επέμβαση. Συνεπώς, εξαιρώντας τους δύο ασθενείς που χάθηκαν από την παρακολούθηση, το ποσοστό υποτροπής ήταν 86,67% κι η επιβίωση ήταν 13,33%. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου ήταν 5 μήνες (εύρος: 1-60 μήνες) κι η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 11 μήνες (εύρος: 4-60 μήνες).

Σχετικά με την αξιολόγηση του ER-α, μόνο πέντε δείγματα ανευρέθησαν θετικά (10,42%), κι επρόκειτο και στις πέντε περιπτώσεις για καλοήθεις όγκους (31,25% μεταξύ των καλοηθών όγκων). Όλοι οι κακοήθεις όγκοι ήταν αρνητικοί για ER-α, αναδεικνύοντας στατιστικά σημαντική διαφορική έκφραση μεταξύ των δύο υποομάδων ( $p=0,003$ ). Αναφορικά με την έκφραση του ER-β, υπήρχε καλή συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων αξιολόγησης (Πίνακας 6). Τριανταένα δείγματα ανευρέθησαν αρνητικά και με τις δύο μεθόδους. Δεκαπέντε περιστατικά χαρακτηρίστηκαν ως ασθενώς θετικά με την μέθοδο του IRS και θετικά

με ενδιάμεση πιθανότητα οφέλους με το AS. Η έκφραση του ER-β μελετήθηκε περαιτέρω ως δυαδική μεταβλητή (θετική ή αρνητική), καθώς υπήρχε καλή συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων ως προς τα αρνητικά. Σε σύνολο 17 όγκων που ανευρέθησαν θετικοί για ER-β (35.42%), πέντε αφορούσαν σε καλοήθεις βλάβες (31,25% ανάμεσα στις καλοήθεις βλάβες) και 12 σε κακοήθεις βλάβες (37,5% μεταξύ των καρκινωμάτων). Η εικόνες 9-11 παρουσιάζουν αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις θετικών χρώσεων. Η παραπάνω διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.757$ ). Εστιάζοντας στις καλοήθεις παθήσεις, υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των δύο υποδοχέων ( $p=0.013$ ). Μια βλάβη ήταν θετική μόνο για τον ER-α, μία βλάβη ήταν θετική μόνο για τον ER-β, 10 βλάβες ήταν αρνητικές και για τους δύο και 4 βλάβες ήταν θετικές και για τους δύο. Παρόμοια στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε και για το σύνολο των 48 δειγμάτων ( $p=0.047$ ), όπου μία βλάβη ήταν θετική μόνο για τον ER-α, 13 ήταν θετικές μόνο για τον ER-β, 30 ήταν αρνητικές και για τους δύο υποδοχείς και 4 ήταν θετικές και για τους δύο υποδοχείς. Η αντίστοιχη συσχέτιση για τις καρκινικές βλάβες δεν ελέγχθηκε διότι δεν υπήρχε τέτοια βλάβη θετική για ER-α. Καμία από τις άλλες παραμέτρους δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την έκφραση του ER-β. Η επιβίωση ελεύθερη νόσου και η συνολική επιβίωση, δεν διέφεραν μεταξύ των ER-β θετικών και των ER-β αρνητικών ασθενών ( $p=0,910$  και  $p=0,623$  αντίστοιχα).

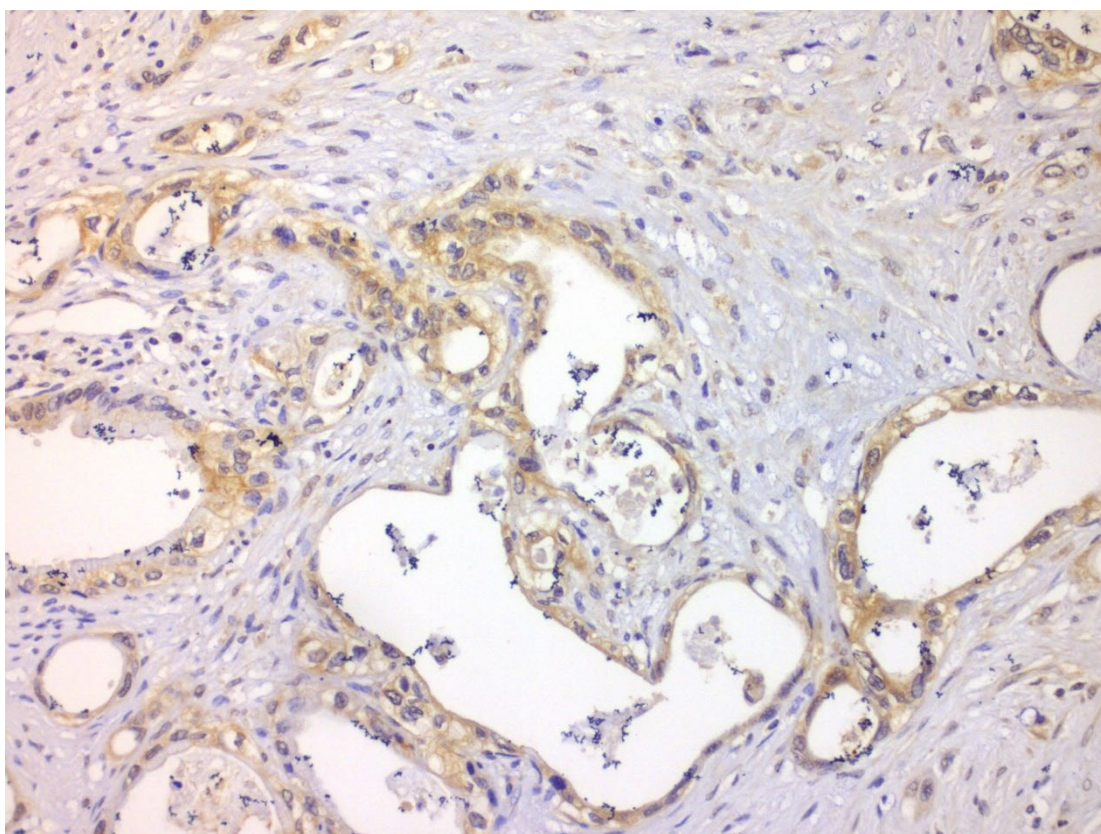
Πίνακας 6. Σύγκριση της αξιολόγησης της έκφρασης ER-β με τα δύο διαφορετικά συστήματα βαθμολόγησης

		IRS		
		0	2	3
Allred score	0	n=32	-	-
	2	-	n=2	-
	3	-	n=11	n=2
	4	-	-	n=2

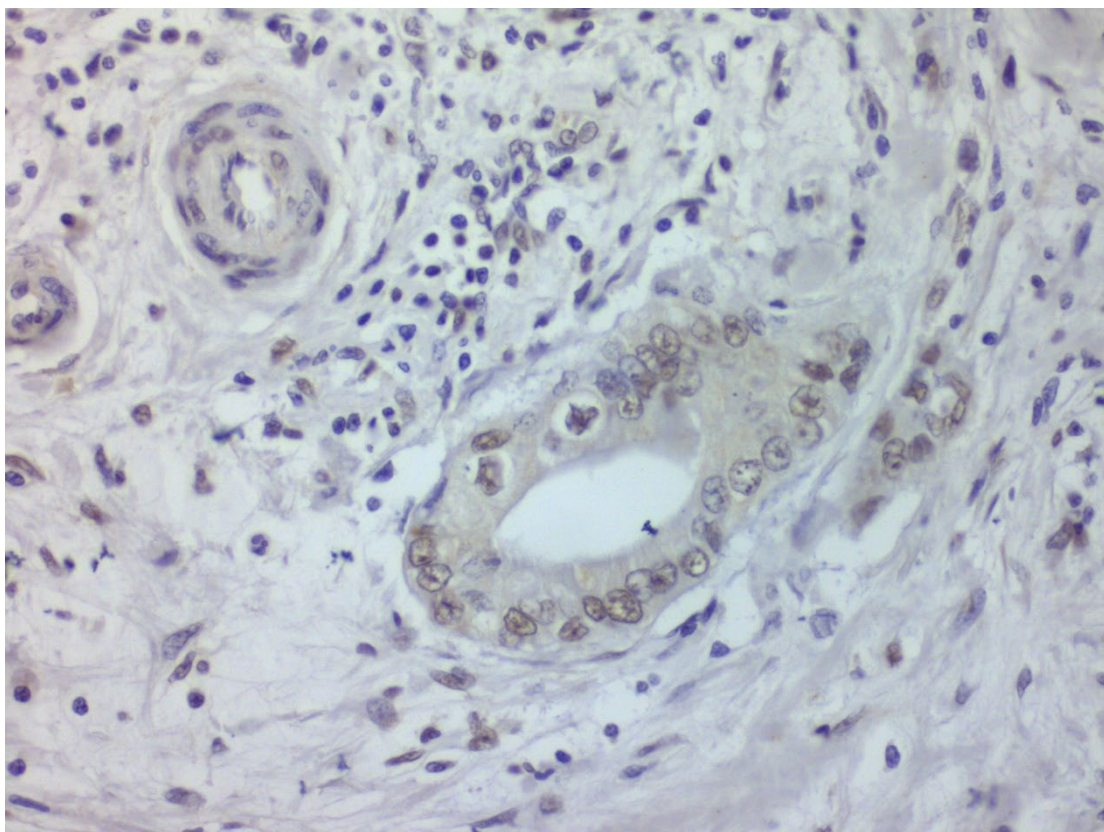


Εικόνα 9. Αδενοκαρκίνωμα εκ των παγκρεατικών πόρων με θετική ανοσοϊστοχημική χρώση για ER-β (x200)





Εικόνα 10. Πυκνός ινοβλαστικός ιστός που περιβάλλει νεόπλαστα αδένια, θετικά για ER-β (x200)



Εικόνα 11. Πυρηνική χρώση ER-β (x400)

## ❖ Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη αντιστοίχισης περιστατικών ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορική έκφραση του ER-α ανάμεσα σε καλοήθεις και κακοήθεις βλάβες του παγκρέατος, με περίπου 31% των καλοηθών όγκων να είναι θετικοί ενώ όλοι οι κακοήθεις όγκοι ήταν αρνητικοί. Καμία προηγούμενη μελέτη δεν επιχείρησε μια τέτοια σύγκριση ενώ οι μελέτες σχετικά με την έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων είναι ως επί το πλείστον αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές. Η συνολική απουσία έκφρασης ER-α στις κακοήθεις βλάβες του παγκρέατος είναι σε συμφωνία με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία (Iwao et al., 2001). Συνεπώς, αυτή η μελέτη προσφέρει περισσότερη στήριξη στο επιχείρημα ότι οι παλαιότερες μελέτες που μελετούσαν την έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του παγκρέατος αλλά κι οι κλινικές μελέτες εκείνης της εποχής που μελετούσαν την αποτελεσματικότητα της ταμοξιφαίνης στη θεραπεία του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος απέτυχαν διότι ήταν σχεδιασμένες κυρίως εναντίον του ER-α, πριν την περιγραφή του ER-β (Konduri and Schwarz, 2007). Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη, το 37,5% των κακοηθών όγκων ήταν θετικοί για την έκφραση του ER-β. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με την πρόσφατη μελέτη των Seeliger et al, που αναφέρουν αντίστοιχο ποσοστό 31% ενώ μια μεγαλύτερη μελέτη από την ίδια ομάδα ανέφερε ποσοστό έως 60% (Seeliger et al., 2018, Younes et al., 2018). Ενώ η πρώτη μελέτη δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης τους ER-β και άλλων ιστολογικών και κλινικών παραμέτρων, σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, η δεύτερη έδειξε ότι η έκφραση του ER-β, και συγκεκριμένα του φωσφορυλιωμένου ER-β ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης.

Η παρούσα μελέτη εστίασε κατά βάση στην σύγκριση μεταξύ καλοηθών και κακοηθών νεοπλασμάτων και στο βαθμό που γνωρίζει η ερευνητική

ομάδα, αυτή αποτελεί την πρώτη μελέτη που επιχείρησε μια τέτοια σύγκριση. Ο σχεδιασμός κι η διεξαγωγή μελέτης αντιστοίχισης εγγυάται ότι παράμετροι όπως η ηλικία των ασθενών, το φύλο και το μέγεθος απομακρύνονται ως συγχυτικοί παράγοντες. Παρόλα αυτά, ο αναδρομικός σχεδιασμός και το μικρό δείγμα θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως οι βασικοί περιορισμοί της μελέτης. Ειδικά η απουσία συσχέτισης μεταξύ της έκφρασης του ER-β και των ογκολογικών αποτελεσμάτων θα μπορούσε πιθανώς να αποδοθεί στο μικρό δείγμα κι ως εκ τούτου μπορεί να αποτελεί στατιστικό σφάλμα τύπου II. Επιπλέον, ένας τέτοιος στόχος θα απαιτούσε πολυπαραγοντική ανάλυση, με όλες τις παραμέτρους που ως γνωστόν επηρεάζουν την επιβίωση και συνεπώς θα χρειαζόταν ένα ιδιαίτερα μεγαλύτερο δείγμα.

Συνολικά αυτή η μελέτη παρέχει περαιτέρω αποδείξεις ότι οι διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι βλαβών του παγκρέατος εκφράζουν διαφορετικό προφίλ των δύο ξεχωριστών τύπων των οιστρογονικών υποδοχέων. Οι πρώιμες μελέτες που απέτυχαν να αναδείξουν την έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του παγκρέατος, ή το κλινικό όφελος της χορήγησης ταμοξιφαίνης, πιθανότατα στόχευαν κυρίως τον ER-α, ο οποίος ωστόσο εκφράζεται μόνο σε καλοήθεις βλάβες. Περίπου το ένα τρίτο των παγκρεατικών αδενοκαρκινωμάτων εκφράζουν τον ER-β κι αυτός θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω ως πιθανός θεραπευτικός στόχος. Η μελέτη αυτή παρουσιάζει επίσης δεδομένα που θα φανούν χρήσιμα στον υπολογισμό του κατάλληλου μεγέθους δείγματος για περαιτέρω μελέτες πολυπαραγοντικής ανάλυσης, που είναι απαραίτητες για την πλήρη εκτίμηση του ρόλου του ER-β στον παγκρεατικό καρκίνο.

## ❖ Μελλοντικές κατευθύνσεις

Η πρώτη κατεύθυνση προς στην οποία θα πρέπει να κινηθεί η σχετική έρευνα είναι η διαγνωστική. Με δεδομένη δηλαδή την σημαντικά διαφορετική διαφορική έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων μεταξύ καλοηθών και κακοηθών βλαβών, είναι πιθανό αυτό το προφίλ να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διαφοροδιαγιγνώσκονται αυτές οι βλάβες, όταν αυτό δεν είναι αλλιώς εφικτό. Για παράδειγμα σε βλάβες με κλινική διαφοροδιάγνωση που περιλαμβάνει την παγκρεατίτιδα και το αδενοκαρκίνωμα, κι όπου η συμβατική παθολογοανατομική εξέταση συνήθως αναδεικνύει υψηλή κυτταρική ατυπία, η προσθήκη της ανάλυσης της διαφορικής έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων μπορεί να είναι καθοριστική. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και σε κυτταρολογικό υλικό, στο οποίο ή εκτίμηση της διάσπασης της βασικής μεμβράνης δεν είναι εφικτή, είναι όμως εφικτή η διερεύνηση της κυτταροπλασματικής και της πυρηνικής έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων.

Η δεύτερη κατεύθυνση είναι αυτή της πρόγνωσης. Σε επαρκώς μεγαλύτερο δείγμα, είναι πιθανό η διαφορική έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων να συσχετιστεί με συγκεκριμένα ογκολογικά αποτελέσματα, κι έτσι να βοηθήσει στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Αν παραδείγματος χάριν αποδειχτεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, θα μπορούσε να κρίνει ποιοι ασθενείς με οριακά εξαιρεσιμo καρκίνο παγκρέατος θα ωφελούνταν από κατ' αρχήν χειρουργική εκτομή ή από νέο-επικουρική χημειοθεραπεία. Κατ' αντιστοιχία, ποιοι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο αλλά εξαιρεσιμo καρκίνο παγκρέατος θα ωφελούνταν από μια πολύπλοκη εκτομή με αγγειακές ανακατασκευές.

Η τρίτη και σημαντικότερη κατεύθυνση προς στην οποία θα πρέπει να κινηθεί η σχετική μελέτη είναι η θεραπευτική. Θα πρέπει να μελετηθεί ειδικότερα η υπο-ομάδα ασθενών με καρκίνους θετικούς για ER-β, και σε

αυτούς να χορηγηθούν είτε ως πρόσθετο σε τρέχουσες γραμμές θεραπείας, είτε ως προωθημένη γραμμή θεραπείας, στοχευμένοι κι εκλεκτικοί αναστολείς, και να μελετηθεί η επίδρασή τους στην συνολική επιβίωση των ασθενών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Υπόβαθρο

Η ανακάλυψη των δύο μορφών των οιστρογονικών υποδοχέων, κατέστησε απαραίτητη την επανεξέταση των ευρημάτων παλαιότερων μελετών και τον επανέλεγχο της έκφρασης των υποδοχέων σε όγκους που παλαιότερα θεωρούνταν αρνητικοί. Η μελέτη αυτή στόχευσε στην εκτίμηση της έκφρασης των δύο τύπων οιστρογονικών υποδοχέων ανάμεσα σε καλοήθεις και κακοήθεις παγκρεατικές βλάβες.

### Μέθοδος

Διεξήχθη μελέτη αντιστοίχισης περιστατικών μεταξύ καλοηθών και κακοηθών παγκρεατικών βλαβών σε ασθενείς με όμοια ηλικία, φύλο και μέγεθος όγκου. Η έκφραση του ER-α και ER-β αξιολογήθηκε με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας και βαθμολογήθηκε με βάση δύο καθιερωμένα συστήματα βαθμολόγησης. Στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μεταξύ των δύο υποομάδων καθώς και με άλλους ιστολογικούς παράγοντες κι ογκολογικά αποτελέσματα.

### Αποτελέσματα

Δεκαέξι καλοήθεις βλάβες και 32 κακοήθεις βλάβες αναλύθηκαν. Ο ER-α ανιχνεύθηκε στο 31,25% των καλοηθών βλαβών και σε καμία κακοήθη βλάβη ( $p=0,003$ ). Ο ER-β ανιχνεύθηκε στο 31,25% των καλοηθών βλαβών και στο 37,5% των κακοηθών βλαβών ( $p=0,757$ ). Δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της έκφρασης του ER-β κι άλλων ιστολογικών ή κλινικών παραμέτρων.

### Συμπεράσματα

Τα παγκρεατικά αδενοκαρκινώματα δεν εκφράζουν τον ER-α, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει γιατί παλαιότερες σχετικές κλινικές μελέτες απέτυχαν, αλλά εκφράζουν τον ER-β σε αξιοσημείωτο ποσοστό, γεγονός που υποστηρίζει την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες στο πεδίο.

## ABSTRACT

### Background

The discovery of two forms of estrogen receptors, has mandated to reconsider findings of earlier studies and re-examine their expression in tumours that were previously thought negative. This study aimed to assess the expression of the two estrogen receptor types in benign and malignant pancreatic lesions.

### Methods

A case-matched study was performed between benign and malignant pancreatic lesions of patients with similar age, gender and tumour size. ER- $\alpha$  and ER- $\beta$  expression was assessed by immunohistochemistry and scored using two established scoring systems. Statistical analysis was performed between the two groups as well as with other histological factors and oncological outcomes.

### Results

Sixteen benign lesions and 32 malignant lesions were analysed. ER- $\alpha$  was detected in 31,25% of benign tumours but in no malignant tumour ( $p=0,003$ ). ER- $\beta$  was positive in 31,25% of benign and 37,5% of malignant tumours ( $p=0,757$ ). No statistically significant correlation was found between ER- $\beta$  expression and other histological or clinical parameters.

### Conclusions

Pancreatic adenocarcinomas do not express ER- $\alpha$ , which might explain failure of relevant earlier clinical trials, but do express ER- $\beta$  at a considerable rate, which supports the need for further targeted studies.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- AHAMED, M., AKHTAR, M. J., SIDDIQUI, M. A., AHMAD, J., MUSARRAT, J., AL-KHEDHAIRY, A. A., ALSALHI, M. S. & ALROKAYAN, S. A. 2011. Oxidative stress mediated apoptosis induced by nickel ferrite nanoparticles in cultured A549 cells. *Toxicology*, 283, 101-8.
- ALLRED, D. C., BUSTAMANTE, M. A., DANIEL, C. O., GASKILL, H. V. & CRUZ, A. B., JR. 1990. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. Evaluation of 130 cases and review of the literature regarding concordance with biochemical assay and clinical relevance. *Arch Surg*, 125, 107-13.
- AMERICAN CANCER SOCIETY 2020. Cancer Facts and Figures, 2020. Atlanta, GA, USA.
- AMUNDADOTTIR, L., KRAFT, P., STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z., FUCHS, C. S., PETERSEN, G. M., ARSLAN, A. A., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., GROSS, M., HELZLSOUER, K., JACOBS, E. J., LACROIX, A., ZHENG, W., ALBANES, D., BAMLET, W., BERG, C. D., BERRINO, F., BINGHAM, S., BURING, J. E., BRACCI, P. M., CANZIAN, F., CLAVEL-CHAPELON, F., CLIPP, S., COTTERCHIO, M., DE ANDRADE, M., DUELL, E. J., FOX, J. W., JR., GALLINGER, S., GAZIANO, J. M., GIOVANNUCCI, E. L., GOGGINS, M., GONZALEZ, C. A., HALLMANS, G., HANKINSON, S. E., HASSAN, M., HOLLY, E. A., HUNTER, D. J., HUTCHINSON, A., JACKSON, R., JACOBS, K. B., JENAB, M., KAAKS, R., KLEIN, A. P., KOOPERBERG, C., KURTZ, R. C., LI, D., LYNCH, S. M., MANDELSON, M., MCWILLIAMS, R. R., MENDELSON, J. B., MICHAUD, D. S., OLSON, S. H., OVERVAD, K., PATEL, A. V., PEETERS, P. H., RAJKOVIC, A., RIBOLI, E., RISCH, H. A., SHU, X. O., THOMAS, G., TOBIAS, G. S., TRICHOPOULOS, D., VAN DEN EEDEN, S. K., VIRTAMO, J., WACTAWSKI-WENDE, J., WOLPIN, B. M., YU, H., YU, K., ZELENIUCH-JACQUOTTE, A., CHANOCK, S. J., HARTGE, P. & HOOVER, R. N. 2009. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*, 41, 986-90.
- ANNESE, V., MINERVINI, M., GABBRIELLI, A., GAMBASSI, G. & MANNA, R. 1990. ABO blood groups and cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol*, 6, 81-8.
- APPLEBY, P. N., CROWE, F. L., BRADBURY, K. E., TRAVIS, R. C. & KEY, T. J. 2016. Mortality in vegetarians and comparable nonvegetarians in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr*, 103, 218-30.
- ARMSTRONG, S. A., SCHULTZ, C. W., AZIMI-SADJADI, A., BRODY, J. R. & PISHVAIAN, M. J. 2019. ATM Dysfunction in Pancreatic Adenocarcinoma and Associated Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther*, 18, 1899-1908.
- ARNOLD, L. D., PATEL, A. V., YAN, Y., JACOBS, E. J., THUN, M. J., CALLE, E. E. & COLDITZ, G. A. 2009. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 2397-405.
- ASCHEBROOK-KILFOY, B., CROSS, A. J., STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z., SCHATZKIN, A., HOLLENBECK, A. R., SINHA, R. & WARD, M. H. 2011. Pancreatic cancer and exposure to dietary nitrate and nitrite in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*, 174, 305-15.
- AUNE, D., GREENWOOD, D. C., CHAN, D. S., VIEIRA, R., VIEIRA, A. R., NAVARRO ROSENBLATT, D. A., CADE, J. E., BURLEY, V. J. & NORAT, T. 2012. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*, 23, 843-52.

- BAI, Y. & GIGUÈRE, V. 2003. Isoform-selective interactions between estrogen receptors and steroid receptor coactivators promoted by estradiol and ErbB-2 signaling in living cells. *Molecular endocrinology*, 17, 589-599.
- BAKKEVOLD, K. E., PETTERSEN, A., ARNESJO, B. & ESPEHAUG, B. 1990. Tamoxifen therapy in unresectable adenocarcinoma of the pancreas and the papilla of Vater. *Br J Surg*, 77, 725-30.
- BARKHEM, T., CARLSSON, B., NILSSON, Y., ENMARK, E., GUSTAFSSON, J. & NILSSON, S. 1998. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol*, 54, 105-12.
- BATABYAL, P., VANDER HOORN, S., CHRISTOPHI, C. & NIKFARJAM, M. 2014. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol*, 21, 2453-62.
- BEN, Q., WANG, K., YUAN, Y. & LI, Z. 2011. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study. *Int J Cancer*, 128, 1179-86.
- BENZ, C., HOLLANDER, C. & MILLER, B. 1986. Endocrine-responsive pancreatic carcinoma: steroid binding and cytotoxicity studies in human tumor cell lines. *Cancer Res*, 46, 2276-81.
- BERRINGTON DE GONZALEZ, A., SWEETLAND, S. & SPENCER, E. 2003. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 89, 519-23.
- BJORNSTROM, L. & SJOBERG, M. 2002. Mutations in the estrogen receptor DNA-binding domain discriminate between the classical mechanism of action and cross-talk with Stat5b and activating protein 1 (AP-1). *J Biol Chem*, 277, 48479-83.
- BORAZANCI, E., DANG, C. V., ROBEY, R. W., BATES, S. E., CHABOT, J. A. & VON HOFF, D. D. 2017. Pancreatic Cancer: "A Riddle Wrapped in a Mystery inside an Enigma". *Clinical Cancer Research*, 23, 1629-1637.
- BOSETTI, C., BERTUCCIO, P., NEGRI, E., LA VECCHIA, C., ZEEGERS, M. P. & BOFFETTA, P. 2012. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Mol Carcinog*, 51, 3-13.
- BOSETTI, C., ROSATO, V., LI, D., SILVERMAN, D., PETERSEN, G. M., BRACCI, P. M., NEALE, R. E., MUSCAT, J., ANDERSON, K., GALLINGER, S., OLSON, S. H., MILLER, A. B., BAS BUENO-DE-MESQUITA, H., SCELO, G., JANOUT, V., HOLCATOVA, I., LAGIOU, P., SERRAINO, D., LUCENTEFORTE, E., FABIANOVA, E., BAGHURST, P. A., ZATONSKI, W., FORETOVA, L., FONTHAM, E., BAMLET, W. R., HOLLY, E. A., NEGRI, E., HASSAN, M., PRIZMENT, A., COTTERCHIO, M., CLEARLY, S., KURTZ, R. C., MAISONNEUVE, P., TRICHOPOULOS, D., POLESEL, J., DUELL, E. J., BOFFETTA, P., LA VECCHIA, C. & GHADIRIAN, P. 2014. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*, 25, 2065-2072.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- BRODY, J. R., COSTANTINO, C. L., POTOCZEK, M., COZZITORTO, J., MCCUE, P., YEO, C. J., HRUBAN, R. H. & WITKIEWICZ, A. K. 2009. Adenosquamous carcinoma of the pancreas harbors KRAS2, DPC4 and TP53 molecular alterations similar to pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 22, 651-9.
- BROTHERTON, L., WELTON, M. & ROBB, S. W. 2016. Racial disparities of pancreatic cancer in Georgia: a county-wide comparison of incidence and mortality across the state, 2000-2011. *Cancer Med*, 5, 100-10.

- BRUNE, K. A., LAU, B., PALMISANO, E., CANTO, M., GOGGINS, M. G., HRUBAN, R. H. & KLEIN, A. P. 2010. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst*, 102, 119-26.
- BUJANDA, L. & HERREROS-VILLANUEVA, M. 2017. Pancreatic Cancer in Lynch Syndrome Patients. *J Cancer*, 8, 3667-3674.
- BURNEY, P. G., COMSTOCK, G. W. & MORRIS, J. S. 1989. Serologic precursors of cancer: serum micronutrients and the subsequent risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr*, 49, 895-900.
- CALLE, E. E., RODRIGUEZ, C., WALKER-THURMOND, K. & THUN, M. J. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348, 1625-38.
- CANDEIAS, S., PONS, B., VIAU, M., CAILLAT, S. & SAUVAIGO, S. 2010. Direct inhibition of excision/synthesis DNA repair activities by cadmium: analysis on dedicated biochips. *Mutat Res*, 694, 53-9.
- CANTO, M. I., HARINCK, F., HRUBAN, R. H., OFFERHAUS, G. J., POLEY, J. W., KAMEL, I., NIO, Y., SCHULICK, R. S., BASSI, C., KLUIJT, I., LEVY, M. J., CHAK, A., FOCKENS, P., GOGGINS, M., BRUNO, M. & INTERNATIONAL CANCER OF PANCREAS SCREENING, C. 2013. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*, 62, 339-47.
- CARIOLI, G., BERTUCCIO, P., BOFFETTA, P., LEVI, F., LA VECCHIA, C., NEGRI, E. & MALVEZZI, M. 2020. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol*, 31, 650-658.
- CASTORIA, G., BARONE, M. V., DI DOMENICO, M., BILANCIO, A., AMETRANO, D., MIGLIACCIO, A. & AURICCHIO, F. 1999. Non-transcriptional action of oestradiol and progestin triggers DNA synthesis. *EMBO J*, 18, 2500-10.
- CHEANG, M. C., TREABA, D. O., SPEERS, C. H., OLIVOTTO, I. A., BAJDIK, C. D., CHIA, S. K., GOLDSTEIN, L. C., GELMON, K. A., HUNTSMAN, D., GILKS, C. B., NIELSEN, T. O. & GOWN, A. M. 2006. Immunohistochemical detection using the new rabbit monoclonal antibody SP1 of estrogen receptor in breast cancer is superior to mouse monoclonal antibody 1D5 in predicting survival. *J Clin Oncol*, 24, 5637-44.
- CHEN, X. Z., SCHOTTKER, B., CASTRO, F. A., CHEN, H., ZHANG, Y., HOLLECZEK, B. & BRENNER, H. 2016. Association of helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: A ten-year follow-up of the ESTHER cohort study. *Oncotarget*, 7, 17182-93.
- CREMIN, C., HOWARD, S., LE, L., KARSAN, A., SCHAEFFER, D. F., RENOUF, D. & SCHRADER, K. A. 2018. CDKN2A founder mutation in pancreatic ductal adenocarcinoma patients without cutaneous features of Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*, 16, 7.
- CRIST, D. W., SITZMANN, J. V. & CAMERON, J. L. 1987. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg*, 206, 358-65.
- DAMANAKIS, A. I., OSTERTAG, L., WALDSCHMIDT, D., KUTTING, F., QUAAS, A., PLUM, P., BRUNS, C. J., GEBAUER, F. & POPP, F. 2019. Proposal for a definition of "Oligometastatic disease in pancreatic cancer". *BMC Cancer*, 19, 1261.
- DAVEE, T., CORONEL, E., PAPAFRAGKAKIS, C., THAIUDOM, S., LANKE, G., CHAKINALA, R. C., NOGUERAS GONZALEZ, G. M., BHUTANI, M. S., ROSS, W. A., WESTON, B. R. & LEE, J. H. 2018. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointest Endosc*, 87, 1443-1450.
- DEL CHIARO, M., RANGELOVA, E., HALIMI, A., ATEEB, Z., SCANDAVINI, C., VALENTE, R., SEGERSVARD, R., ARNELO, U. & VERBEKE, C. S. 2019. Pancreatotomy with arterial resection is superior to palliation in patients with

- borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*, 21, 219-225.
- DI LEO, M., BIANCO, M., ZUPPARDO, R. A., GUSLANDI, M., CALABRESE, F., MANNUCCI, A., NERI, T. M., TESTONI, P. A., LEANDRO, G. & CAVESTRO, G. M. 2017. Meta-analysis of the impact of SPINK1 p.N34S gene variation in Caucasian patients with chronic pancreatitis. An update. *Dig Liver Dis*, 49, 847-853.
- DONG, M., NIO, Y., TAMURA, K., SONG, M. M., GUO, K. J., GUO, R. X. & DONG, Y. T. 2000. Ki-ras point mutation and p53 expression in human pancreatic cancer: a comparative study among Chinese, Japanese, and Western patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9, 279-84.
- DREYER, S. B., CHANG, D. K., BAILEY, P. & BIANKIN, A. V. 2017. Pancreatic Cancer Genomes: Implications for Clinical Management and Therapeutic Development. *Clinical Cancer Research*, 23, 1638-1646.
- DUA, M. M., TRAN, T. B., KLAUSNER, J., HWA, K. J., POULTSIDES, G. A., NORTON, J. A. & VISSER, B. C. 2015. Pancreatectomy with vein reconstruction: technique matters. *HPB (Oxford)*, 17, 824-31.
- DUCREUX, M., CUHNA, A. S., CAMELLA, C., HOLLEBECQUE, A., BURTIN, P., GOERE, D., SEUFFERLEIN, T., HAUSTERMANS, K., VAN LAETHEM, J. L., CONROY, T., ARNOLD, D. & COMMITTEE, E. G. 2015. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v56-68.
- ETEMAD, B. & WHITCOMB, D. C. 2001. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, 120, 682-707.
- FORTNER, J. G. 1973. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery*, 73, 307-20.
- FOWLER, B. A., WHITTAKER, M. H., LIPSKY, M., WANG, G. & CHEN, X. Q. 2004. Oxidative stress induced by lead, cadmium and arsenic mixtures: 30-day, 90-day, and 180-day drinking water studies in rats: an overview. *Biometals*, 17, 567-8.
- GHIORZO, P. 2014. Genetic predisposition to pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*, 20, 10778-89.
- GREENWAY, B., IQBAL, M. J., JOHNSON, P. J. & WILLIAMS, R. 1981. Oestrogen receptor proteins in malignant and fetal pancreas. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 283, 751-3.
- HACKERT, T., SACHSENMAIER, M., HINZ, U., SCHNEIDER, L., MICHALSKI, C. W., SPRINGFELD, C., STROBEL, O., JAGER, D., ULRICH, A. & BUCHLER, M. W. 2016. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*, 264, 457-63.
- HAMPEL, H., BENNETT, R. L., BUCHANAN, A., PEARLMAN, R., WIESNER, G. L., GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP, A. C. O. M. G., GENOMICS PROFESSIONAL, P., GUIDELINES, C. & NATIONAL SOCIETY OF GENETIC COUNSELORS PRACTICE GUIDELINES, C. 2015. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*, 17, 70-87.
- HARTWIG, A. 2010. Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights. *Biometals*, 23, 951-60.
- HARTWIG, W., GLUTH, A., HINZ, U., KOLIOGIANNIS, D., STROBEL, O., HACKERT, T., WERNER, J. & BUCHLER, M. W. 2016. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*, 103, 1683-1694.
- HOFSTATTER, E. W., DOMCHEK, S. M., MIRON, A., GARBER, J., WANG, M., COMPONESCHI, K., BOGHOSSIAN, L., MIRON, P. L., NATHANSON, K. L. &

- TUNG, N. 2011. PALB2 mutations in familial breast and pancreatic cancer. *Fam Cancer*, 10, 225-31.
- HORII, A., NAKATSURU, S., MIYOSHI, Y., ICHII, S., NAGASE, H., ANDO, H., YANAGISAWA, A., TSUCHIYA, E., KATO, Y. & NAKAMURA, Y. 1992. Frequent somatic mutations of the APC gene in human pancreatic cancer. *Cancer Res*, 52, 6696-8.
- HOWES, N., LERCH, M. M., GREENHALF, W., STOCKEN, D. D., ELLIS, I., SIMON, P., TRUNINGER, K., AMMANN, R., CAVALLINI, G., CHARNLEY, R. M., UOMO, G., DELHAYE, M., SPICAK, J., DRUMM, B., JANSEN, J., MOUNTFORD, R., WHITCOMB, D. C., NEOPTOLEMOS, J. P., EUROPEAN REGISTRY OF HEREDITARY, P. & PANCREATIC, C. 2004. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2, 252-61.
- HUMANS, I. W. G. O. T. E. O. C. R. T. 2004. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 83, 1-1438.
- HUXLEY, R., ANSARY-MOGHADDAM, A., BERRINGTON DE GONZALEZ, A., BARZI, F. & WOODWARD, M. 2005. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*, 92, 2076-83.
- IWAO, K., MIYOSHI, Y., OOKA, M., ISHIKAWA, O., OHIGASHI, H., KASUGAI, T., EGAWA, C. & NOGUCHI, S. 2001. Quantitative analysis of estrogen receptor-alpha and -beta messenger RNA expression in human pancreatic cancers by real-time polymerase chain reaction. *Cancer Lett*, 170, 91-7.
- JONES, S., HRUBAN, R. H., KAMIYAMA, M., BORGES, M., ZHANG, X., PARSONS, D. W., LIN, J. C., PALMISANO, E., BRUNE, K., JAFFEE, E. M., IACOBUIO-DONAHUE, C. A., MAITRA, A., PARMIGIANI, G., KERN, S. E., VELCULESCU, V. E., KINZLER, K. W., VOGELSTEIN, B., ESHLEMAN, J. R., GOGGINS, M. & KLEIN, A. P. 2009. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*, 324, 217.
- KANDOTH, C., MCLELLAN, M. D., VANDIN, F., YE, K., NIU, B., LU, C., XIE, M., ZHANG, Q., MCMICHAEL, J. F., WYCZALKOWSKI, M. A., LEISERSON, M. D. M., MILLER, C. A., WELCH, J. S., WALTER, M. J., WENDL, M. C., LEY, T. J., WILSON, R. K., RAPHAEL, B. J. & DING, L. 2013. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 502, 333-339.
- KELLY, M. J. & WAGNER, E. J. 1999. Estrogen Modulation of G-protein-coupled Receptors. *Trends Endocrinol Metab*, 10, 369-374.
- KLAIBER, U., MIHALJEVIC, A. & HACKERT, T. 2019. Radical pancreatic cancer surgery-with arterial resection. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 4, 8.
- KLEIN, A. P. 2012. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog*, 51, 14-24.
- KLEIN, A. P., BRUNE, K. A., PETERSEN, G. M., GOGGINS, M., TERSMETTE, A. C., OFFERHAUS, G. J., GRIFFIN, C., CAMERON, J. L., YEO, C. J., KERN, S. & HRUBAN, R. H. 2004. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*, 64, 2634-8.
- KONDOH, K., TSUJI, N., ASANUMA, K., KOBAYASHI, D. & WATANABE, N. 2007. Inhibition of estrogen receptor beta-mediated human telomerase reverse transcriptase gene transcription via the suppression of mitogen-activated protein kinase signaling plays an important role in 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2)-induced apoptosis in cancer cells. *Exp Cell Res*, 313, 3486-96.
- KONDURI, S. & SCHWARZ, R. E. 2007. Estrogen receptor beta/alpha ratio predicts response of pancreatic cancer cells to estrogens and phytoestrogens. *J Surg Res*, 140, 55-66.
- KORNAGA, E. N., KLIMOWICZ, A. C., GUGGISBERG, N., OGILVIE, T., MORRIS, D. G., WEBSTER, M. & MAGLIOCCO, A. M. 2016. A systematic comparison of three commercial estrogen receptor assays in a single clinical outcome breast cancer cohort. *Mod Pathol*, 29, 799-809.

- KURAMOTO, M., YAMASHITA, J. & OGAWA, M. 1995. Tissue-type plasminogen activator predicts endocrine responsiveness of human pancreatic carcinoma cells. *Cancer*, 75, 1263-72.
- LARSSON, S. C. & WOLK, A. 2012. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*, 106, 603-7.
- LEE, R. C., KANHERE, H., TROCHSLER, M., BROADBRIDGE, V., MADDERN, G. & PRICE, T. J. 2018. Pancreatic, periampullary and biliary cancer with liver metastases: Should we consider resection in selected cases? *World J Gastrointest Oncol*, 10, 211-220.
- LEVIN, E. R. 1999. Cellular Functions of the Plasma Membrane Estrogen Receptor. *Trends Endocrinol Metab*, 10, 374-377.
- LEVIN, E. R. 2002. Cellular functions of plasma membrane estrogen receptors. *Steroids*, 67, 471-5.
- LEVIN, E. R. 2005. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol Endocrinol*, 19, 1951-9.
- LI, D., MORRIS, J. S., LIU, J., HASSAN, M. M., DAY, R. S., BONDY, M. L. & ABBRUZZESE, J. L. 2009. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*, 301, 2553-62.
- LI, D., TANG, H., HASSAN, M. M., HOLLY, E. A., BRACCI, P. M. & SILVERMAN, D. T. 2011. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*, 22, 189-97.
- LI, D., XIE, K., WOLFF, R. & ABBRUZZESE, J. L. 2004. Pancreatic cancer. *Lancet*, 363, 1049-57.
- LIAO, K. F., LAI, S. W., LI, C. I. & CHEN, W. C. 2012. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*, 27, 709-13.
- LIU, Q., GUO, L., ZHANG, S., WANG, J., LIN, X. & GAO, F. 2019. PRSS1 mutation: a possible pathomechanism of pancreatic carcinogenesis and pancreatic cancer. *Mol Med*, 25, 44.
- LONGNECKER, D. S., KARAGAS, M. R., TOSTESON, T. D. & MOTT, L. A. 2000. Racial differences in pancreatic cancer: comparison of survival and histologic types of pancreatic carcinoma in Asians, blacks, and whites in the United States. *Pancreas*, 21, 338-43.
- LOWENFELS, A. B., MAISONNEUVE, P. & WHITCOMB, D. C. 2000. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am*, 84, 565-73.
- LYNCH, S. M., VRIELING, A., LUBIN, J. H., KRAFT, P., MENDELSON, J. B., HARTGE, P., CANZIAN, F., STEPLOWSKI, E., ARSLAN, A. A., GROSS, M., HELZLSOUER, K., JACOBS, E. J., LACROIX, A., PETERSEN, G., ZHENG, W., ALBANES, D., AMUNDADOTTIR, L., BINGHAM, S. A., BOFFETTA, P., BOUTRON-RUAULT, M. C., CHANOCK, S. J., CLIPP, S., HOOVER, R. N., JACOBS, K., JOHNSON, K. C., KOOPERBERG, C., LUO, J., MESSINA, C., PALLI, D., PATEL, A. V., RIBOLI, E., SHU, X. O., RODRIGUEZ SUAREZ, L., THOMAS, G., TJONNELAND, A., TOBIAS, G. S., TONG, E., TRICHOPOULOS, D., VIRTAMO, J., YE, W., YU, K., ZELENIUCH-JACQUETTE, A., BUENO-DE-MESQUITA, H. B. & STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z. 2009. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*, 170, 403-13.
- MACAFEE, A. L. 1964. ABO blood groups and carcinoma of pancreas. *Ulster Med J*, 33, 129-31.
- MAISONNEUVE, P. & LOWENFELS, A. B. 2015. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*, 44, 186-98.
- MALCZAK, P., SIERZEGA, M., STEFURA, T., KACPRZYK, A., DROS, J., SKOMAROVSKA, O., KRZYSZTOFIK, M., MAJOR, P. & PEDZIWIATR, M.

2020. Arterial resections in pancreatic cancer - Systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*, 22, 961-968.
- MARTIN-SANTAMARIA, S., RODRIGUEZ, J. J., DE PASCUAL-TERESA, S., GORDON, S., BENGTSSON, M., GARRIDO-LAGUNA, I., RUBIO-VIQUEIRA, B., LOPEZ-CASAS, P. P., HIDALGO, M., DE PASCUAL-TERESA, B. & RAMOS, A. 2008. New scaffolds for the design of selective estrogen receptor modulators. *Org Biomol Chem*, 6, 3486-96.
- METIVIER, R., PENOT, G., CARMOUCHE, R. P., HUBNER, M. R., REID, G., DINGER, S., MANU, D., BRAND, H., KOS, M., BENES, V. & GANNON, F. 2004. Transcriptional complexes engaged by apo-estrogen receptor- $\alpha$  isoforms have divergent outcomes. *EMBO J*, 23, 3653-66.
- MICHAUD, D. S., VRIELING, A., JIAO, L., MENDELSON, J. B., STEPLOWSKI, E., LYNCH, S. M., WACTAWSKI-WENDE, J., ARSLAN, A. A., BAS BUENO-DE-MESQUITA, H., FUCHS, C. S., GROSS, M., HELZLSOUER, K., JACOBS, E. J., LACROIX, A., PETERSEN, G., ZHENG, W., ALLEN, N., AMMUNDADOTTIR, L., BERGMANN, M. M., BOFFETTA, P., BURING, J. E., CANZIAN, F., CHANOCK, S. J., CLAVEL-CHAPELON, F., CLIPP, S., FREIBERG, M. S., MICHAEL GAZIANO, J., GIOVANNUCCI, E. L., HANKINSON, S., HARTGE, P., HOOVER, R. N., ALLAN HUBBELL, F., HUNTER, D. J., HUTCHINSON, A., JACOBS, K., KOOPERBERG, C., KRAFT, P., MANJER, J., NAVARRO, C., PEETERS, P. H., SHU, X. O., STEVENS, V., THOMAS, G., TJONNELAND, A., TOBIAS, G. S., TRICHOPOULOS, D., TUMINO, R., VINEIS, P., VIRTAMO, J., WALLACE, R., WOLPIN, B. M., YU, K., ZELENIUCH-JACQUOTTE, A. & STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z. 2010. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control*, 21, 1213-25.
- MIDHA, S., CHAWLA, S. & GARG, P. K. 2016. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett*, 381, 269-77.
- MIYAZAKI, M., YOSHITOMI, H., TAKANO, S., SHIMIZU, H., KATO, A., YOSHIDOME, H., FURUKAWA, K., TAKAYASHIKI, T., KUBOKI, S., SUZUKI, D., SAKAI, N. & OHTUKA, M. 2017. Combined hepatic arterial resection in pancreatic resections for locally advanced pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg*, 402, 447-456.
- MOLLBERG, N., RAHBARI, N. N., KOCH, M., HARTWIG, W., HOEGER, Y., BUCHLER, M. W. & WEITZ, J. 2011. Arterial resection during pancreatotomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*, 254, 882-93.
- MOLTENI, A., BAHU, R. M., BATTIFORA, H. A., FORS, E. M., REDDY, J. K., RAO, M. S. & SCARPELLI, D. G. 1979. Estradiol receptor assays in normal and neoplastic tissues. A possible diagnostic acid for tumor differentiation. *Ann Clin Lab Sci*, 9, 103-8.
- MORTON, J. P., TIMPSON, P., KARIM, S. A., RIDGWAY, R. A., ATHINEOS, D., DOYLE, B., JAMIESON, N. B., OIEN, K. A., LOWY, A. M., BRUNTON, V. G., FRAME, M. C., EVANS, T. R. & SANSOM, O. J. 2010. Mutant p53 drives metastasis and overcomes growth arrest/senescence in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 246-51.
- MOSSELMAN, S., POLMAN, J. & DIJKEMA, R. 1996. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett*, 392, 49-53.
- MULLER, P. A. & VOUSDEN, K. H. 2013. p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol*, 15, 2-8.
- MURAWAKI, Y., TSUCHIYA, H., KANBE, T., HARADA, K., YASHIMA, K., NOZAKA, K., TANIDA, O., KOHNO, M., MUKOYAMA, T., NISHIMUKI, E., KOJO, H., MATSURA, T., TAKAHASHI, K., OSAKI, M., ITO, H., YODOI, J., MURAWAKI, Y. & SHIOTA, G. 2008. Aberrant expression of selenoproteins in the progression of colorectal cancer. *Cancer Lett*, 259, 218-30.

- MURPHY, K. M., BRUNE, K. A., GRIFFIN, C., SOLLENBERGER, J. E., PETERSEN, G. M., BANSAL, R., HRUBAN, R. H. & KERN, S. E. 2002. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res*, 62, 3789-93.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2021. Pancreatic Adenocarcinoma.
- NIMURA, Y. 2010. Venous Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Pancreatic Cancer*. New York: Springer.
- OBA, A., WU, Y. H. A., LIEU, C. H., MEGUID, C., COLBORN, K. L., BEATY, L., ALMUSAWI, M. H., DAVIS, S. L., LEAL, A. D., PURCELL, T., KING, G., WOOTEN, E. S., FUJIWARA, Y., GOODMAN, K. A., SCHEFTER, T., KARAM, S. D., GLEISNER, A. L., AHRENDT, S., LEONG, S., MESSERSMITH, W. A., SCHULICK, R. D. & DEL CHIARO, M. 2021. Outcome of neoadjuvant treatment for pancreatic cancer in elderly patients: comparative, observational cohort study. *Br J Surg*, 108, 976-982.
- OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS 2020. Cancer Survival in England.
- OJAJARVI, I. A., PARTANEN, T. J., AHLBOM, A., BOFFETTA, P., HAKULINEN, T., JOURENKOVA, N., KAUPPINEN, T. P., KOGEVINAS, M., PORTA, M., VAINIO, H. U., WEIDERPASS, E. & WESSELING, C. H. 2000. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 57, 316-24.
- PALUSZKIEWICZ, P., SMOLINSKA, K., DEBINSKA, I. & TURSKI, W. A. 2012. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol*, 36, 60-7.
- PARKIN, D. M., BOYD, L. & WALKER, L. C. 2011. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*, 105 Suppl 2, S77-81.
- PELUCCHI, C., GALEONE, C., POLESEL, J., MANZARI, M., ZUCCHETTO, A., TALAMINI, R., FRANCESCHI, S., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2014. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients. *Pancreas*, 43, 47-52.
- PERMERT, J., IHSE, I., JORFELDT, L., VON SCHENCK, H., ARNQUIST, H. J. & LARSSON, J. 1993. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*, 80, 1047-50.
- PORTA, M., MALATS, N., JARIOD, M., GRIMALT, J. O., RIFA, J., CARRATO, A., GUARNER, L., SALAS, A., SANTIAGO-SILVA, M., COROMINAS, J. M., ANDREU, M. & REAL, F. X. 1999. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Lancet*, 354, 2125-9.
- POUSETTE, A., CARLSTROM, K., SKOLDEFORS, H., WILKING, N. & THEVE, N. O. 1982. Purification and partial characterization of a 17 beta-estradiol-binding macromolecule in the human pancreas. *Cancer Res*, 42, 633-7.
- RAHMAN, F., COTTERCHIO, M., CLEARY, S. P. & GALLINGER, S. 2015. Association between alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study. *PLoS One*, 10, e0124489.
- RAIMONDI, S., LOWENFELS, A. B., MORSELLI-LABATE, A. M., MAISONNEUVE, P. & PEZZILLI, R. 2010. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24, 349-58.
- RAVIKUMAR, R., SABIN, C., ABU HILAL, M., BRAMHALL, S., WHITE, S., WIGMORE, S., IMBER, C. J., FUSAI, G. & GROUP, U. K. V. R. I. P. C. S. 2014. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg*, 218, 401-11.
- RAZANDI, M., PEDRAM, A. & LEVIN, E. R. 2000. Plasma membrane estrogen receptors signal to antiapoptosis in breast cancer. *Mol Endocrinol*, 14, 1434-47.



- REICHARD, J. F. & PUGA, A. 2010. Effects of arsenic exposure on DNA methylation and epigenetic gene regulation. *Epigenomics*, 2, 87-104.
- REMMELE, W. & STEGNER, H. E. 1987. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe*, 8, 138-40.
- RISCH, H. A. 2003. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity. *J Natl Cancer Inst*, 95, 948-60.
- RISCH, H. A., YU, H., LU, L. & KIDD, M. S. 2010. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*, 102, 502-5.
- RIZZATO, C., CAMPA, D., GIESE, N., WERNER, J., RACHAKONDA, P. S., KUMAR, R., SCHANNE, M., GREENHALF, W., COSTELLO, E., KHAW, K. T., KEY, T. J., SIDDIQ, A., LORENZO-BERMEJO, J., BURWINKEL, B., NEOPTOLEMOS, J. P., BUCHLER, M. W., HOHEISEL, J. D., BAUER, A. & CANZIAN, F. 2011. Pancreatic cancer susceptibility loci and their role in survival. *PLoS One*, 6, e27921.
- ROALSO, M., AUNAN, J. R. & SOREIDE, K. 2020. Refined TNM-staging for pancreatic adenocarcinoma - Real progress or much ado about nothing? *Eur J Surg Oncol*, 46, 1554-1557.
- ROSATO, V., POLESEL, J., BOSETTI, C., SERRAINO, D., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2015. Population attributable risk for pancreatic cancer in Northern Italy. *Pancreas*, 44, 216-20.
- SANDBERG, A. A., KIRDANI, R. Y., VARKARAKIS, M. J. & MURPHY, G. P. 1973. Estrogen receptor protein of pancreas. *Steroids*, 22, 259-71.
- SANDBERG, A. A. & ROSENTHAL, H. E. 1979. Steroid receptors in exocrine glands: the pancreas and prostate. *J Steroid Biochem*, 11, 293-9.
- SCHNELLDORFER, T. & SARR, M. G. 2009. Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Arch Surg*, 144, 1179-84.
- SEELIGER, H., POZIOS, I., ASSMANN, G., ZHAO, Y., MULLER, M. H., KNOSEL, T., KREIS, M. E. & BRUNS, C. J. 2018. Expression of estrogen receptor beta correlates with adverse prognosis in resected pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 18, 1049.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D. & JEMAL, A. 2020. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70, 7-30.
- SINGH, S., BAKER, P. R., POULSOM, R., WRIGHT, N. A., SHEPPARD, M. C., LANGMAN, M. J. & NEOPTOLEMOS, J. P. 1997. Expression of oestrogen receptor and oestrogen-inducible genes in pancreatic cancer. *Br J Surg*, 84, 1085-9.
- SLATER, E. P., LANGER, P., NIEMCZYK, E., STRAUCH, K., BUTLER, J., HABBE, N., NEOPTOLEMOS, J. P., GREENHALF, W. & BARTSCH, D. K. 2010. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet*, 78, 490-4.
- SMITH, M. L., LANCIA, J. K., MERCER, T. I. & IP, C. 2004. Selenium compounds regulate p53 by common and distinctive mechanisms. *Anticancer Res*, 24, 1401-8.
- SOREIDE, K. 2018. Sweet Predictions Speak Volumes for Early Detection of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, 155, 265-268.
- STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z., CROSS, A. J., SILVERMAN, D. T., SCHAIRER, C., THOMPSON, F. E., KIPNIS, V., SUBAR, A. F., HOLLENBECK, A., SCHATZKIN, A. & SINHA, R. 2007. Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 2664-75.
- SU, G. H., HRUBAN, R. H., BANSAL, R. K., BOVA, G. S., TANG, D. J., SHEKHER, M. C., WESTERMAN, A. M., ENTIUS, M. M., GOGGINS, M., YEO, C. J. &

- KERN, S. E. 1999. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol*, 154, 1835-40.
- SUZUKI, M. & SHIMIZU, T. 2019. Is SPINK1 gene mutation associated with development of pancreatic cancer? New insight from a large retrospective study. *EBioMedicine*, 50, 5-6.
- TAKEUCHI, S., DOI, M., IKARI, N., YAMAMOTO, M. & FURUKAWA, T. 2018. Mutations in BRCA1, BRCA2, and PALB2, and a panel of 50 cancer-associated genes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep*, 8, 8105.
- TAYLOR, O. M., BENSON, E. A. & MCMAHON, M. J. 1993. Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic adenocarcinoma. The Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group. *Br J Surg*, 80, 384-6.
- TEMPERO, M. A., MALAFA, M. P., AL-HAWARY, M., BEHRMAN, S. W., BENSON, A. B., CARDIN, D. B., CHIOREAN, E. G., CHUNG, V., CZITO, B., DEL CHIARO, M., DILLHOFF, M., DONAHUE, T. R., DOTAN, E., FERRONE, C. R., FOUNTZILAS, C., HARDACRE, J., HAWKINS, W. G., KLUTE, K., KO, A. H., KUNSTMAN, J. W., LOCONTE, N., LOWY, A. M., MORAVEK, C., NAKAKURA, E. K., NARANG, A. K., OBANDO, J., POLANCO, P. M., REDDY, S., REYNGOLD, M., SCAIFE, C., SHEN, J., VOLLMER, C., WOLFF, R. A., WOLPIN, B. M., LYNN, B. & GEORGE, G. V. 2021. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 19, 439-457.
- TORPHY, R. J., FUJIWARA, Y. & SCHULICK, R. D. 2020. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go. *Surg Today*, 50, 1117-1125.
- TRAMACERE, I., SCOTTI, L., JENAB, M., BAGNARDI, V., BELLOCCO, R., ROTA, M., CORRAO, G., BRAVI, F., BOFFETTA, P. & LA VECCHIA, C. 2010. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*, 126, 1474-86.
- VAN SCIVER, R. E., LEE, M. P., LEE, C. D., LAFEVER, A. C., SVYATOVA, E., KANDA, K., COLLIVER, A. L., SIEWERTSZ VAN REESEMA, L. L., TANGTAN, A. M., ZHELEVA, V., BWAYI, M. N., BIAN, M., SCHMIDT, R. L., MATRISIAN, L. M., PETERSEN, G. M. & TANG, A. H. 2018. A New Strategy to Control and Eradicate "Undruggable" Oncogenic K-RAS-Driven Pancreatic Cancer: Molecular Insights and Core Principles Learned from Developmental and Evolutionary Biology. *Cancers (Basel)*, 10.
- VINCENT, A., HERMAN, J., SCHULICK, R., HRUBAN, R. H. & GOGGINS, M. 2011. Pancreatic cancer. *Lancet*, 378, 607-20.
- VIOQUE, J. & WALKER, A. M. 1991. [Pancreatic cancer and ABO blood types: a study of cases and controls]. *Med Clin (Barc)*, 96, 761-4.
- VRIELING, A., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., BOSHUIZEN, H. C., MICHAUD, D. S., SEVERINSEN, M. T., OVERVAD, K., OLSEN, A., TJONNELAND, A., CLAVEL-CHAPELON, F., BOUTRON-RUAULT, M. C., KAAKS, R., ROHRMANN, S., BOEING, H., NOTHLINGS, U., TRICHOPOULOU, A., MOUTSIOU, E., DILIS, V., PALLI, D., KROGH, V., PANICO, S., TUMINO, R., VINEIS, P., VAN GILS, C. H., PEETERS, P. H., LUND, E., GRAM, I. T., RODRIGUEZ, L., AGUDO, A., LARRANAGA, N., SANCHEZ, M. J., NAVARRO, C., BARRICARTE, A., MANJER, J., LINDKVIST, B., SUND, M., YE, W., BINGHAM, S., KHAW, K. T., RODDAM, A., KEY, T., BOFFETTA, P., DUELL, E. J., JENAB, M., GALLO, V. & RIBOLI, E. 2010. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 126, 2394-403.
- WAGNER, M., ANTUNES, C., PIETRASZ, D., CASSINOTTO, C., ZAPPA, M., SA CUNHA, A., LUCIDARME, O. & BACHET, J. B. 2017. CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*, 27, 3104-3116.

- WANG, D. S., WANG, Z. Q., ZHANG, L., QIU, M. Z., LUO, H. Y., REN, C., ZHANG, D. S., WANG, F. H., LI, Y. H. & XU, R. H. 2012. Are risk factors associated with outcomes in pancreatic cancer? *PLoS One*, 7, e41984.
- WANG, L., BRUNE, K. A., VISVANATHAN, K., LAHERU, D., HERMAN, J., WOLFGANG, C., SCHULICK, R., CAMERON, J. L., GOGGINS, M., HRUBAN, R. H. & KLEIN, A. P. 2009. Elevated cancer mortality in the relatives of patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 2829-34.
- WEI, M., SHI, S., HUA, J., XU, J., YU, X. & CHINESE STUDY GROUP FOR PANCREATIC, C. 2019. Simultaneous resection of the primary tumour and liver metastases after conversion chemotherapy versus standard therapy in pancreatic cancer with liver oligometastasis: protocol of a multicentre, prospective, randomised phase III control trial (CSPAC-1). *BMJ Open*, 9, e033452.
- WEISSMUELLER, S., MANCHADO, E., SABOROWSKI, M., MORRIS, J. P. T., WAGENBLAST, E., DAVIS, C. A., MOON, S. H., PFISTER, N. T., TSCHAHARGANEH, D. F., KITZING, T., AUST, D., MARKERT, E. K., WU, J., GRIMMOND, S. M., PILARSKY, C., PRIVES, C., BIANKIN, A. V. & LOWE, S. W. 2014. Mutant p53 drives pancreatic cancer metastasis through cell-autonomous PDGF receptor beta signaling. *Cell*, 157, 382-394.
- WHIPPLE, A. O. 1946. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*, 82, 623-31.
- WHIPPLE, A. O., PARSONS, W. B. & MULLINS, C. R. 1935. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg*, 102, 763-79.
- WHITCOMB, D. C. 2004. Inflammation and Cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 287, G315-9.
- YADAV, D. & LOWENFELS, A. B. 2013. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 144, 1252-61.
- YANG, J., ZHANG, J., LUI, W., HUO, Y., FU, X., YANG, M., HUA, R., WANG, L. & SUN, Y. 2020. Patients with hepatic oligometastatic pancreatic body/tail ductal adenocarcinoma may benefit from synchronous resection. *HPB (Oxford)*, 22, 91-101.
- YORIFUJI, T., TSUDA, T., DOI, H. & GRANDJEAN, P. 2011. Cancer excess after arsenic exposure from contaminated milk powder. *Environ Health Prev Med*, 16, 164-70.
- YOSHIOKA, R., YASUNAGA, H., HASEGAWA, K., HORIGUCHI, H., FUSHIMI, K., AOKI, T., SAKAMOTO, Y., SUGAWARA, Y. & KOKUDO, N. 2014. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*, 101, 523-9.
- YOUNES, M., LY, C. J., SINGH, K., ERTAN, A., YOUNES, P. S. & BAILEY, J. M. 2018. Expression of estrogen receptor beta isoforms in pancreatic adenocarcinoma. *Oncotarget*, 9, 37715-37720.
- ZHANG, B. L., HE, N., HUANG, Y. B., SONG, F. J. & CHEN, K. X. 2014. ABO blood groups and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 4643-50.
- ZHOU, W., WANG, D. & LOU, W. 2020. Current Role of Surgery in Pancreatic Cancer With Synchronous Liver Metastasis. *Cancer Control*, 27, 1073274820976593.