

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ ВМА

Михаило Безмаревић

**ПОВЕЗАНОСТ ПРИСУСТВА ПАНКРЕАСНИХ  
ИНТРАЕПИТЕЛНИХ НЕОПЛАЗИЈА СА ДУЖИНОМ  
ПРЕЖИВЉАВАЊА БОЛЕСНИКА ОПЕРИСАНИХ  
ЗБОГ ДУКТАЛНОГ АДЕНОКАРЦИНОМА ГЛАВЕ  
ПАНКРЕАСА**

Докторска дисертација

Београд, 2018

UNIVERSITY OF DEFENSE  
FACULTY OF MEDICINE MMA

**Mihailo Bezmarević**

**RELATIONSHIP BETWEEN PANCREATIC INTRA-  
EPITHELIAL NEOPLASIA AND SURVIVAL IN  
PATIENTS OPERATED DUE TO DUCTAL  
ADENOCARCINOMA OF THE PANCREATIC HEAD**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2018**

## **МЕНТОР:**

**Пуковник доц. др сц мед. Зоран Костић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду, Клиника за општу хирургију, Београд, Србија

## **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**Проф. др Дарко Мирковић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду, Клиника за општу хирургију, Одељење хепатобилијарне и хирургије панкреаса, Београд, Србија, **председник**

**Проф. др Дејан Раденковић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду, Клиника за дигестивну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

**Доц. др Ивана Туфегчић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду, Институт за патологију и судску медицину, Београд, Србија

## САДРЖАЈ

Сажетак.....	1
Abstract.....	5
1. Увод.....	9
1.1 Епидемиологија карцинома панкреаса.....	9
1.2 Етиологија карцинома панкреаса.....	13
1.2.1 Године старости.....	13
1.2.2 Генетски фактори ризика.....	13
1.2.3 Пушење.....	16
1.2.4 Гојазност.....	16
1.2.5 Дијабетес.....	18
1.2.6 Алкохол.....	19
1.2.7 Панкреатитис.....	20
1.2.8 Исхрана.....	21
1.2.9 Инфективни агенси.....	22
1.2.10 Професија.....	22
1.2.11 Алергије.....	23
1.2.12 Нестероидни анти-инфламаторни лекови.....	23
1.2.13 Статини.....	24
1.3 Ембриологија и хируршка анатомија панкреаса.....	25
1.3.1 Ембриологија панкреаса.....	25
1.3.2 Хируршка анатомија панкреаса.....	26
1.4 Молекуларна генетика карцинома панкреаса.....	32
1.5 Преканцерозне лезије панкреаса.....	38
1.5.1 Микроскопске преинвазивне неоплазије.....	38
1.5.2 Макроскопске преинвазивне неоплазије.....	49
1.5.2.1 Интрадукталне папиларне муцинозне неоплазије.....	49
1.5.2.2 Муцинозне цистичне неоплазије.....	51
1.6 Патохистологија дукталног аденокарцинома панкреаса.....	52
1.6.1 Патохистолошки изглед.....	52
1.6.2 Имунохистологија и генетика.....	54
1.6.3 Туморска строма.....	55
1.7 Клиничка процена, дијагноза и стејџинг карцинома панкреаса.....	56
1.7.1 Анамнеза и физикални преглед.....	57
1.7.2 Лабораторијски налази.....	57
1.7.3 Радиолошке процедуре.....	58
1.7.4 Постављање дијагнозе и процена ресектабилности.....	61
1.7.5 Стејџинг карцинома панкреаса.....	63

<b>1.8 Хируршко лечење карцинома главе панкреаса</b> .....	<b>67</b>
1.8.1 Историјат хирургије панкреаса.....	67
1.8.2 Савремена техника цефаличне дуоденопанкреатектомије.....	71
<b>1.9 Постоперативне компликације након дуоденопанкреатектомије</b> .....	<b>79</b>
1.9.1 Постоперативна панкреасна фистула.....	80
1.9.2 Успорено желудачно пражњење.....	84
1.9.3 Постоперативно крварење.....	85
1.9.4 Друге компликације након дуоденопанкреатектомије.....	87
1.9.5 Clavien-Dindo класификација.....	87
<b>1.10 Адјувантна хемиотерапија карцинома панкреаса</b> .....	<b>90</b>
<b>2. Хипотеза</b> .....	<b>94</b>
<b>3. Циљеви истраживања</b> .....	<b>95</b>
<b>4. Метод рада и испитаници</b> .....	<b>96</b>
4.1 Врста студије.....	96
4.2 Испитаници.....	96
4.3 Критеријуми за укључивање у студију.....	96
4.4 Критеријуми за искључивање из студије.....	96
4.5 Периоперативни параметри од значаја за истраживање.....	97
4.6 Период праћења болесника.....	98
4.7 Патохистолошка анализа и патохистолошки параметри од значаја.....	98
4.8 Подела болесника у групе.....	99
4.9 Статистичка обрада података.....	99
<b>5. Резултати</b> .....	<b>101</b>
<b>6. Дискусија</b> .....	<b>158</b>
<b>7. Закључак</b> .....	<b>176</b>
<b>8. Литература</b> .....	<b>178</b>
<b>9. Скраћенице</b> .....	<b>201</b>

## Сажетак

**Увод:** Дуктални аденокарцином је најчешћи тип карцинома панкреаса (PDAC) и један је од најагресивнијих солидних малигних тумора код људи. Медијана преживљавања оболелих од овог тумора чак и након радикалне хируршке интервенције износи само 13 до 28 месеци са средњим петогодишњим преживљавањем од 10-25%. Издвајање групе оболелих од PDAC код којих ће се очекивати дуже преживљавање је од значаја за избор адекватног и благовременог модалитета лечења. Поред статуса лимфних нодуса, као познатог прогностичког фактора у процени преживљавања оперисаних због PDAC, параметри који могу указивати на процену преживљавања обухватају: статус хируршких маргина, димензију тумора, диференцијацију тумора, присуство или одсуство лимфатичне, васкуларне и перинеуралне инвазије, као и опште стање болесника и присуство придружених болести. Неки параметри који могу да помогну у прогнози и процени преживљавања након хируршке ресекције PDAC, а који су недовољно испитани или чак неиспитани обухватају панкреасне интраепителне неоплазије (PanIN) у ресецираном панкреасном ткиву око карцинома. PanIN-и представљају неинвазивне пролиферације које се могу наћи у епителу панкреасних дуктуса мањег дијаметра. Ове лезије се могу идентификовати само патохистолошком анализом. PanIN лезије се градирају од дисплазије ниског степена (PanIN-1a и -1b) до дисплазије високог степена (PanIN-3), с тим да PanIN-3 представља карцином *in situ*. У само једној до сада објављеној студији је показано да радикално оперисани због PDAC који нису имали PanIN-е у непосредној близини ресецираног PDAC живели су знатно краће, на супрот болесника са присутним PanIN лезијама. Поред тога, доказано је да у различитим деловима зрелог панкреаса постоји велики број региона са малигним потенцијалом, као и огромна хетерогеност између појединих карцинома панкреаса, са различитим променама у геному и морфологији самих туморских ћелија. Због наведеног статус PanIN-а око ресецираног PDAC може бити веома важан маркер у прогнози и преживљавању болесника оперисаних због ове болести. Подтип PDAC са мањим бројем и нижим градусом PanIN-а може представљати посебну биолошку групу карцинома панкреаса, који има агресивније понашање са ниском осетљивошћу на било који хемотерапеутик и/или радиотерапију. С друге стране,

дефинисање групе тумора који настају као последица постојања прекурсорних лезија – PanIN-a, може помоћи у одређивању различите стратегије лечења PDAC: опсежнија ресекција у здраво, примену неoadјувантне/adјувантне хемотерапије и/или радиотерапије, а са циљем дужег преживљавања оболелих од PDAC.

**Метод:** Ретроспективно-проспективна опсервациона студија (историјска кохорта) обухватила је оболеле од PDAC у глави панкреаса, оперисане у Клиници за општу хирургију Војномедицинске академије у периоду од јануара 2008. до јануара 2015. године радикалном хируршком интервенцијом. Болесници који су укључени у студији обухватили су оне код којих је доказан ресектабилан тумор у глави панкреаса, а без присуства метастатске болести. Болесници код којих је смртни исход наступио због компликација хируршке интервенције, као и они код којих није верификован налаз PanIN-a на патохистолошкој анализи били су искључени из истраживања. Анализа преоперативних параметара обухватила је: основне демографске податке и клиничке карактеристике оболелих и димензију тумора (*MSCT* преглед). Патохистолошки параметри који су били укључени у анализу обухватили су: дијаметар тумора, градус тумора (добро диферентован – HG1, умерено диферентован – HG2, слабо диферентован – HG3), присуство/одсуство лимфатичне, васкуларне и перинеуралне инвазије, статус лимфних нодуса (број метастатски измењених лимфних нодуса/укупан број одстрањених лимфних нодуса), присуство/одсуство малигних ћелија у ресекционој маргини, број PanIN-a у 50 видних поља не-неопластичног ткива панкреаса, највећи градус PanIN-a, као и присуство/одсуство и градус PanIN-a на ресекционој маргини панкреаса. Болесници су праћени од оперативног лечења до јануара 2017. године, при чему је регистрована појава метастатске болести у јетру и/или локалног рецидива (*MSCT* преглед), као и евидентиран смртни исход уколико је настао као последица прогресије основне болести. Укупан број болесника је подељен у две групе, а на основу врсте PanIN-a: 1) прва група обухватила је оболеле са налазом PanIN-1a и PanIN-1b у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC, као PanIN-e највећег степена дисплазије у ресектату, и 2) друга група оне са налазом PanIN-2 и PanIN-3 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC, као PanIN-e највећег степена дисплазије у ресектату. Сви наведени преоперативни, патохистолошки и постоперативни параметри у периоду праћења анализирани су између ове две групе. Разлике су сматране статистички

значајним уколико је  $p$  био мањи од 0.05. Сви статистички прорачуни су урађени уз помоћ софтвера *SPSS (IBM корпорација)*.

**Резултати:** Истраживање је обухватило 72 болесника, са по 36 њих у свакој групи. Аритметичка средина година старости у првој групи била је  $55,8 \pm 12,8$ , а у другој  $62,5 \pm 8,2$  ( $p=0.009$ ). Мушки пол био је заступљен код 58.3% болесника у првој групи насупрот 47.2% у другој ( $p=0.345$ ). Преоперативно дијабетес је био регистрован код 28.6% болесника у првој групи, насупрот 36.1% у другој групи ( $p=0.497$ ). Димензија тумора била је мања у првој групи  $26,9 \pm 10,6$  милиметара, насупрот оболелих из друге групе од  $37,4 \pm 15,5$  милиметара ( $p=0.002$ ). Нађена је статистички значајна разлика у Т статусу TNM класификације ( $p=0.018$ ), стадијуму болести ( $p=0.017$ ) и хистолошком градусу (HG) тумора ( $p=0.002$ ) између две групе болесника. Није нађена статистички значајна разлика у N статусу TNM класификације ( $p=1$ ), ресекционом статусу (R) ( $p=0.551$ ), лимфатичном статусу (L) ( $p=0.633$ ), васкуларном статусу (V) ( $p=0.743$ ), перинеуралном статусу (n) ( $p=0.125$ ) и статусу лимфних нодуса (LN однос) ( $p=0.954$ ) између две групе оболелих. Нађена је статистички значајна негативна корелација између највећег градуса PanIN-a и HG тумора ( $p<0.001$ ), као и између броја PanIN-a у 50 видних поља у не-неопластичном ткиву око PDAC и HG ( $p<0.001$ ). Нађена је статистички значајна позитивна корелација између највећег градуса PanIN-a, димензије PDAC ( $p<0.001$ ), броја PanIN-a на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора ( $p<0.001$ ) и присуством PanIN-a на ресекционој маргини ( $p<0.001$ ); између броја PanIN-a на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора и димензије PDAC ( $p<0.001$ ) и PanIN-a на ресекционој маргини ( $p<0.05$ ). Нађено је статистички значајно дуже преживљавање у првој групи оболелих ( $38.186 \pm 4.272$  месеци) насупрот болесника у другој групи ( $24.373 \pm 1.509$ ) (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=3.884,  $p=0.049$ ). Болесници са већим градусом PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC чешће имали појаву локалног рецидива. Што је градус PanIN-a био већи вероватноћа за појаву и појава локалног рецидива била је статистички значајно чешћа ( $p<0.0001$ ). Код оболелих из друге групе статистички значајно чешће је дијагностикована појава локалног рецидива насупрот болесника из прве групе (Chi-Square=36.087,  $p<0.0001$ ). Није нађена статистички значајна разлика у појави метастатске болести јетре између ове две групе болесника ( $p=0.147$ ). Краћи период од оперативног лечења до појаве локалног рецидива имали су болесници са R1 статусом



( $p=0.039$ ), са присутном лимфатичном инвазијом ( $p<0.0001$ ), као и са већим градусом PanIN-a ( $p<0.0001$ ). Краћи период од оперативног лечења до појаве метастатске болести јетре имали су оболели са већим HG тумора ( $p<0.0001$ ), са присутном лимфатичном инвазијом ( $p<0.0001$ ) и перинеуралном инвазијом ( $p<0.0001$ ) од стране PDAC. Код оболелих са већим бројем PanIN-a на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора знатно чешће је дијагностикована појава локалног рецидива ( $p<0.0001$ ) у периоду праћења, док овај параметар није имао утицаја на појаву метастатске болести јетре ( $p=0.113$ ). Статистички значајно дуже преживљавање су имали болесници који нису имали PanIN-е на ресекционој маргини (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=10.155,  $p=0.001$ ). Код оболелих у којих је на ресекционој маргини био присутан PanIN-2 или -3, вероватноћа да се код ових болесника дијагностикује појава локалног рецидива износила је 93.1%. Вероватноћа да ће доћи до локалног рецидива у периоду праћења 14.149 пута била је већа у групи 2 насупрот оболелим из прве групе. Статус PanIN-a на ресекционој маргини и највећи градус PanIN-a били су статистички значајни предиктори за појаву локалног рецидива у периоду праћења ( $p<0.0001$ ).

**Закључак:** Радикално оперисани болесници због PDAC главе панкреаса са градусом PanIN-2 и PanIN-3 живе краће у односу на оне са градусом PanIN-1a и PanIN-2b. Код оболелих са налазом PanIN-2 и -3 око PDAC знатно чешће долази до појаве локалног рецидива о односу на болеснике са мањим градусом ових лезија. Већи градус ових лезија, већи број PanIN-a око PDAC, као и њихово присуство на ресекционој маргини панкреаса представља значајан предиктор појаве локалног рецидива болести код радикално оперисаних. За разлику од HG, статус PanIN-a не утиче на појаву метастатске болести јетре.

Кључне речи: карцином, панкреаса; интра-епителне, неоплазије; патологија, хистологија; преживљавање; локални, рецидив; метастазе

Научна област: медицина

Ужа научна област: онкологија

## **Abstract**

**Introduction:** Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the most frequent pancreatic tumor and one of the most aggressive solid malignant tumor in humans. Even after radical surgery median survival is 13 to 28 months with 5-year survival rate of 10-25%. The separation of PDAC patients in who will expected prolonged survival is important for decision of adequate and timely treatment modalities. In addition to lymph nodes status, as known prognostic factor, parameters that may indicate a survival include: status of surgical margins, tumor dimension, tumor differentiation, presence or absence of lymphatic, vascular and perineural invasion, and general patient condition and the presence of associated illnesses. Some parameters that can help in the prognosis and assess the survival after radical surgery of patients with PDAC, which are insufficiently examined or even unclear, include pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) in resected pancreatic tissue around the cancer. PanINs are non-invasive proliferations that can be found in the small-diameter pancreatic ducts. These lesions can be identified only by pathohistological analysis. PanIN lesions are graded from low-grade dysplasia (PanIN-1a and -1b) to high-grade dysplasia (PanIN-3), and PanIn-3 presenting in situ cancer. In just one study published so far, it has been demonstrated that radically operated PDAC patients who did not have PanIN in the close vicinity of PDAC lived significantly shorter, as opposed to those with present PanIN lesions. In addition, it has been proven that there are many regions of malignant potential in various parts of mature pancreas, as well as a huge heterogeneity between certain pancreatic cancers, with various changes in the genome and morphology of the tumor cells themselves. Due to the stated, status of PanIN around PDAC can be a very important marker in the prognosis and survival of patients who underwent radical surgery. A subtype of PDAC with a lower number and lower grade of PanINs may represent a particular biological group of pancreatic cancer, which has more aggressive behavior with low sensitivity to any chemotherapeutic and / or radiotherapy. On the other hand, defining a group of tumors that result from the existence of precursor lesions - PanINs can help in determination of different treatment strategies: more extensive resection into healthy pancreas, application of neoadjuvant / adjuvant chemotherapy and / or radiotherapy, with the goal of prolonged survival of patients with PDAC.

**Methods:** A retrospective-prospective observational study (historical cohort) included PDAC patients in the pancreatic head, operated in the Clinic for General Surgery of the Military Medical

Academy in the period from January 2008 to January 2015 by radical surgical intervention. The study included patients who had a resectable tumor in the pancreatic head without the presence of metastatic disease. Patients with fatal outcome as a consequence of complications of surgical intervention, as well those without PanINs around PDAC were excluded from the study. The analysis of preoperative parameters included: basic demographic data and clinical characteristics of the disease and tumor dimension (MSCT). The pathohistological parameters involved in the analysis included: tumor diameter, tumor differentiation (well differentiated - HG1, moderately differentiated - HG2, poorly differentiated - HG3), presence / absence of lymphatic, vascular and perineural invasion, lymph node status (number of metastatic changes lymph node / total number of removed lymph nodes), presence / absence of malignant cells in the resection margin, number of PanIN in 50 areas of non-neoplastic pancreatic tissue around PDAC, grade of PanIN's, and presence / absence of PanINc and grade of PanINs in the pancreatic resection margin. Patients were followed-up from surgical treatment until January 2017, and the occurrence of a metastatic liver disease and / or local disease recurrence were noted (MSCT examination), as well as an evidenced death event if it occurred as a result of progression disease. The total number of patients was divided into two groups according to the type of PanIN: 1) the first group included patients with PanIN-1a and PanIN-1b in the pancreatic tissue around the resected PDAC, as PanINs of the highest degree of dysplasia in the resectate, and 2) the second group included patients with the finding of PanIN-2 and PanIN-3 in the pancreatic tissue around the resected PDAC, as the PanINs of the highest degree of dysplasia in the resectate. All of the above preoperative, pathohistological and postoperative parameters in follow-up were analyzed between these two groups. The differences were considered statistically significant if p was less than 0.05. All statistical calculations were done using the software SPSS (IBM Corporation).

**Results:** The study included 72 patients, 36 patients in each group. The mean age in the first group was  $55.8 \pm 12.8$ , and in the second  $62.5 \pm 8.2$  ( $p = 0.009$ ). Male gender was present in 58.3% of patients in the first group versus 47.2% in the second ( $p = 0.345$ ). Preoperative diabetes was reported in 28.6% of patients in the first group, compared to 36.1% in the second group ( $p = 0.497$ ). The tumor size was lower in the first group of  $26.9 \pm 10.6$  millimeters, compared to  $37.4 \pm 15.5$  millimeters ( $p = 0.002$ ) in the second group. A statistically significant difference in the T status of the TNM classification ( $p = 0.018$ ), the stage of the disease ( $p = 0.017$ ) and the histological grade (HG) of the tumor ( $p = 0.002$ ) was found between the two groups of patients.

There was no statistically significant difference in the N status of TNM classification ( $p = 1$ ), resection status (R) ( $p = 0.551$ ), lymphatic status (L) ( $p = 0.633$ ), vascular status (V) ( $p = 0.743$ ) status (n) ( $p = 0.125$ ) and lymph node status (LN ratio) ( $p = 0.954$ ) between two groups of patients. A statistically significant negative correlation was found between the highest grade of PanIN and HG ( $p < 0.001$ ), and between the number of PanIN in 50 areas of non-neoplastic tissue around PDAC and HG ( $p < 0.001$ ). A statistically significant positive correlation was found between the highest grade of PanIN, PDAC dimension ( $p < 0.001$ ), the number of PanIN in 50 areas of the non-neoplastic pancreatic tissue around the tumor ( $p < 0.001$ ) and the presence of PanIN on the resection margin ( $p < 0.001$ ); between the number of PanINs in 50 areas of non-neoplastic pancreatic tissue around the tumor and the PDAC dimension ( $p < 0.001$ ) and presence of PanINs and grade of PanINs at the resection margin ( $p < 0.05$ ). A statistically significant higher survival in the first group of patients ( $38,186 \pm 4,272$  months) was found compared to the patients in the second group ( $24,373 \pm 1,509$ ) (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)] = 3,884,  $p = 0.049$ ). Patients with a higher grade of PanIN in the non-neoplastic pancreatic tissue around the PDAC were more likely to have a local recurrence. The higher likelihood of occurrence of local recurrence was in the higher grade of PanINs ( $p < 0.0001$ ). In the second group of patients the incidence of local disease recurrence was statistically significant higher compared to the first group (Chi-Square = 36.087,  $p < 0.0001$ ). There was no statistically significant difference in the occurrence of liver metastases between these two groups ( $p = 0.147$ ). Patients with R1 status ( $p = 0.039$ ), with present lymphatic invasion ( $p < 0.0001$ ), as well as with a higher gradient of PanIN ( $p < 0.0001$ ) had a shorter period from operative treatment to the occurrence of local disease recurrence. A shorter period from operative treatment to the occurrence of liver metastases was associated with a higher HG of PDAC ( $p < 0.0001$ ), with present lymphatic invasion ( $p < 0.0001$ ) and perineural invasion ( $p < 0.0001$ ) by PDAC. In patients with a higher number of PanINs in 50 areas of the non-neoplastic pancreatic tissue around tumor, the occurrence of local recurrence was significantly more frequent ( $p < 0.0001$ ) in follow-up, while this parameter did not influence on the occurrence of liver metastases ( $p = 0.113$ ). Statistically significantly higher survival had patients who did not have PanINs on the resection margin (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)] = 10.155,  $p = 0.001$ ). In patients with PanIN-2 or -3 present at the resection margin, the probability of local recurrence was 93.1%. The likelihood of local recurrence occurrence in the follow-up was 14,149 times greater in group 2 than in the first patients group. The PanIN status at

the resection margin and the highest grade of PanIN were statistically significant predictors of local disease recurrence during follow-up ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Radically operated patients due to PDAC in the pancreatic head with PanIN-2 and PanIN-3 as the highest grade of PanINs live shorter than those with PanIN-1a and PanIN-2b as the highest grade of PanINs around tumor. Patients with PanIN-2 and -3 around PDAC have more frequent occurrence of a local disease recurrence than patients with a lower grade of these lesions. A higher grade of these lesions, a greater number of PanINs around the PDAC, and their presence on the resection margin of the pancreas represent a significant predictor of the local recurrence of the disease in radically operated patients. Unlike HG, PanIN status does not affect the occurrence of metastatic liver disease.

Keywords: carcinoma, pancreas; intra-epithelial, neoplasia; pathology, histology; survival; local recurrence, metastasis

Scientific area: medicine

Narrow scientific field: oncology

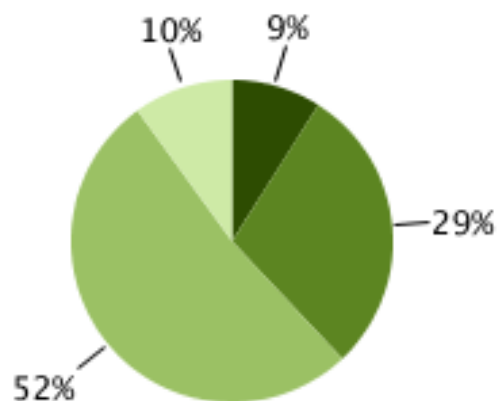
## 1. УВОД

### 1.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА КАРЦИНОМА ПАНКРЕАСА

Око 95% свих карцинома панкреаса чине злоћудни тумори порекла егзокриног панкреаса. Више од 90% ових карцинома су дуктални аденокарциноми (PDAC), а више од њих 60% је локализовано у глави панкреаса.<sup>1</sup> Дуктални аденокарцином је најчешћи тип карцинома панкреаса (PDAC) и један је од најагресивнијих солидних малигнух тумора код људи. У развијеним земљама налази се на четвртом месту укупне стопе морталитета од малигнух болести, са најмањим петогодишњим преживљавањем од било ког карцинома епителног порекла.<sup>1,2</sup> Код мушкараца он је четврти узрок смрти од карцинома, а код жена пети. На глобалном нивоу, овај тумор чини око 2% свих карцинома дигестивног тракта и учествује са 2.8% смрти од свих карцинома.<sup>3</sup> Годишње у свету од PDAC оболи око 200.000 људи, док је само у Европи у 2014. и 2015. години оболело око 50.000. Приближно, мање од 6% ових болесника ће преживети период од 5 година,<sup>4,5</sup> јер већина болесника у време постављене дијагнозе има узнатредовалу болест (Графикон 1.1). Други разлог слабог преживљавања представља недостатак ефективне системске терапије у циљу контроле болести.<sup>6</sup> У САД-у процењено је да од карцинома панкреаса годишње оболи око 53.070 људи, што учествује са 3.1% укупног броја новооткривених карцинома. Поред тога, процењено је да ће у 2016. години због карцинома панкреаса у овој земљи умрети око 41.780 болесника, што чини 7% од укупног броја смртности од било ког карцинома. У последњих неколико година у земљама Западне Европе и у САД-у, број примарно курабилних карцинома панкреаса се повећао, како због бољег информисања и повећања свести о значајности овога здравственог проблема, али и због напретка у хирургији превасходно (Графикон 1.2). Просечно петогодишње преживљавање у САД-у у периоду од 2006-20012. године износило је 7.7%, али се овај број не повећава због све већег броја новооткривених болесника (Графикон 1.3).<sup>2</sup>

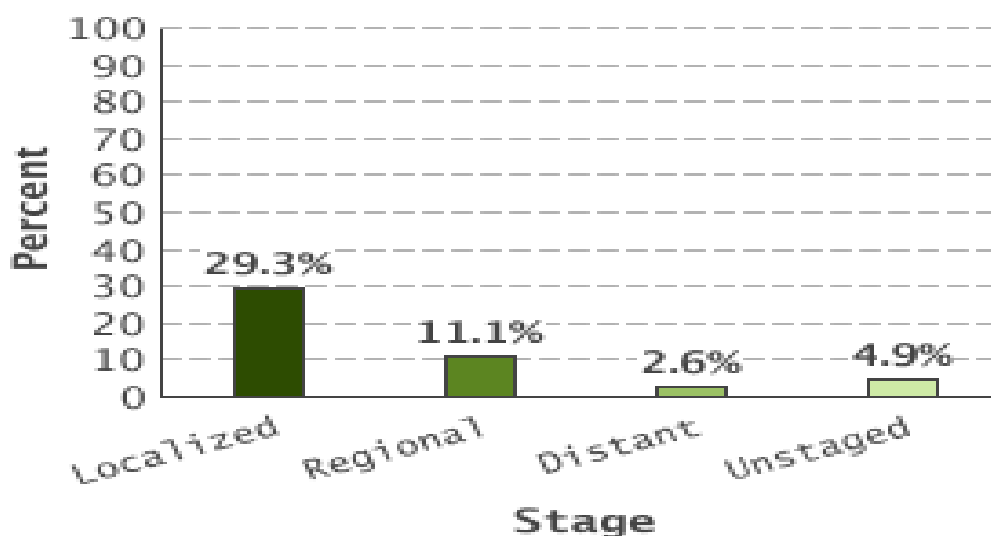
**Графикон 1.1.** Стадијум болести у тренутку постављања дијагнозе PDAC

- **Локализовано (9%)**  
Ограничено на панкреаса
- **Регионално (29%)**  
Проширено на регионалне лимфне нодусе
- **Проширена болест (52%)**  
Постоје удаљене метастазе
- **Непознато (10%)**  
Није могуће направити стејдинг



**Модификовано из:** National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed December 12, 2015.

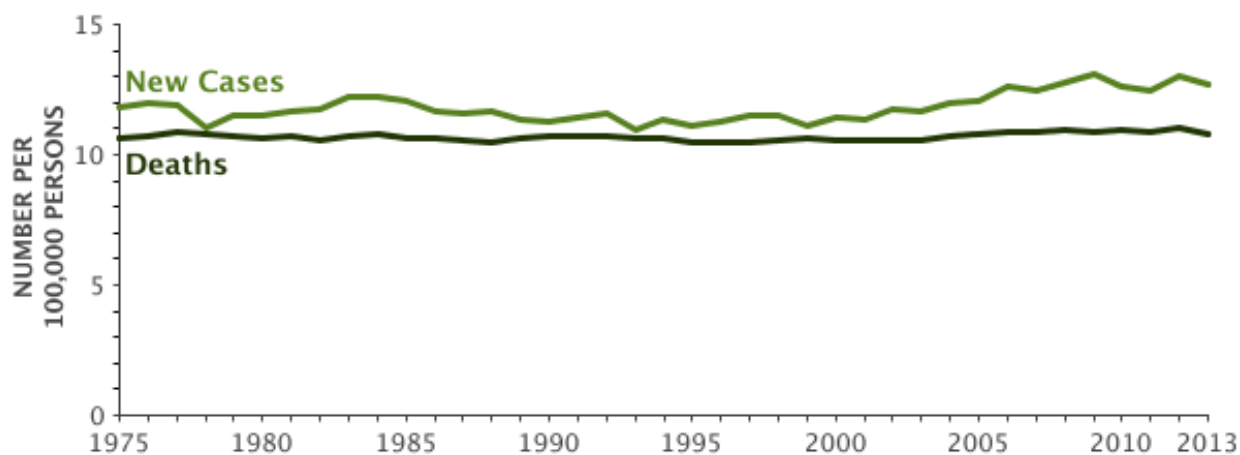
**Графикон 1.2.** Стадијум болести у тренутку постављања дијагнозе PDAC у Западној Европи и САД-у у последњих 2 године



**Преузето из:** National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed December 12, 2015.

Петогодишње преживљавање у периоду од средине 90-тих до 1995. године било је мање од 5%, док је 60-тих година прошлог века било свега око 1% (Графикон 1.3). Потенцијално куративна ресекција могла је бити урађена код свега 15-20% болесника, од којих се код већине могао очекивати рецидив болести унутар годину дана од операције. Данас, петогодишње преживљавање пре свега зависи од величине тумора и стадијума болести у време операције.<sup>4</sup> Тако, просечно петогодишње преживљавање износи око 14-20%, а за туморе мање од 3 цм у пречнику износи и до 30% па чак, у неким серијама и више.

**Графикон 1.3.** Смртност због PDAC у САД-у у последњих 40 година



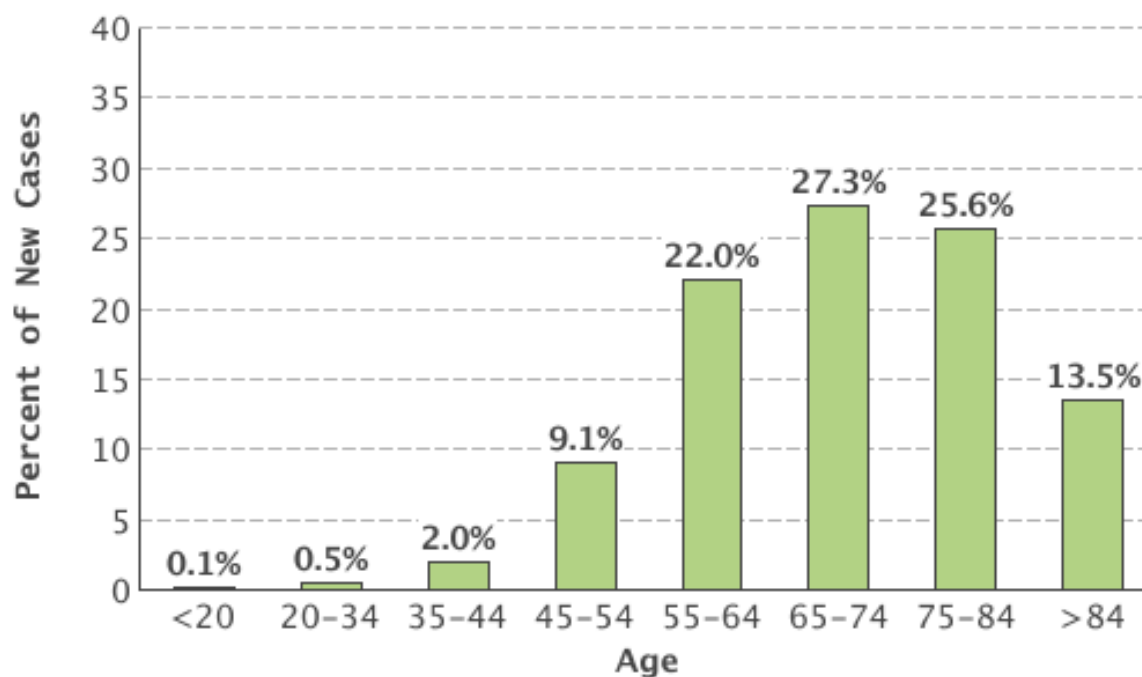
**Преузето из:** National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed December 12, 2015.

Карцином панкреаса чешће настаје у средњем и старијем животној доби и чешћи је код жена. Овај тумор се изузетно ретко јавља пре 30. године живота, а највећа инциденција је између 65. и 75. године живота. У седмој деценији ризик за обољевање од карцинома панкреаса је већи чак 40 пута него у четвртој деценији живота. У само око 0.5% ових тумора јавља се у четвртој деценији живота (Графикон 1.4).<sup>7</sup> Иако је укупан број случајева готово једнак између мушкараца и жена, овај тумор је нешто чешћи код мушкараца (4.6/100.000) него код жена (3.3/100.000), што даје однос мушкарци/жене од 1.4/1. Инциденција на светском нивоу за мушкарце старије од 65 година је 35 случајева на 100.000, а за млађе од 44 године износи око 0.55 на 100.000 годишње. Код жена, ове вредности су 29 на 100.000 и 0.34 на 100.000 годишње.<sup>2,7</sup> Међутим, у последњих две



деценије, инциденција код жена је у постепеном порасту, а код мушкараца у паду. Тренутно је инциденција слична код оба пола, вероватно због све већег конзумирања дувана код жена.<sup>8</sup> Инциденција за карцином панкреаса, прилагођена годинама старости износи од 10-15/100.000 људи у северној, централној и источној Европи до мање од 1/100.000 на подручјима Азије и Африке. Највећа инциденција забележена је код Афро американаца у САД-у и Маора са Новог Зеланда, док је најнижа забележена у Индији и Тајланду.<sup>9,10</sup> Разлози постојања ових регионалних и етничких разлика у инциденцији карцинома панкреаса нису познати. Већа инциденција у већини развијених земаља вероватније да је резултат дијагностичких капацитета него самих етиолошких чинилаца.<sup>11</sup>

**Графикон 1.4.** Учесталост PDAC различитих старосних група



**Преузето из:** National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed December 12, 2015.

Укупно узевши, медијана преживљавања болесника након радикалне хируршке интервенције износи од 13 до 28 месеци са средњим петогодишњим преживљавањем од 10-25%.<sup>4,12</sup> У неким серијама медијана преживљавања болесника након цефаличне дуоденопанкреатектомије је чак и већа и износи преко 30 месеци са средњим петогодишњим преживљавањем већим од 25%.<sup>12</sup>

## 1.2 ЕТИОЛОГИЈА КАРЦИНОМА ПАНКРЕАСА

### 1.2.1 Године старости

Године старости представљају доказан фактор ризика - предиктор за настанак карцинома панкреаса и смртог исхода. Ризик за настанак карцинома панкреаса је низак у првих три до четири деценије живота, али се драстично повећава након 50-те године живота, са већином дијагностикованих случајева између 60-80 година старости и медијаном од 72 године у постављању дијагнозе.<sup>8</sup> Приближно 0.0% карцинома панкреаса се открије испод 20 година старости; 0.4% између 20 и 34; 2.4% између 35 и 44; 9.6% између 45 и 54; 18.9% између 55 и 64; 26.6% између 65 и 74; 29.5% између 75 и 84; и 12.5% у 85 и више година старости.<sup>13</sup>

### 1.2.2 Генетски фактори ризика

У наследне форме карцинома панкреаса спада око 5-10% свих карцинома панкреаса.<sup>14</sup> Карцином панкреаса може се наследити као део синдрома рака или удружен са наследним панкреатитисом или цистичном фиброзом.<sup>15</sup>

Наследни *breast ovarian cancer syndrome* везан је за мутацију BRCA1 или BRCA2. BRCA2 је тумор супресорски ген који се налази на хромозому 13q12, а његов протеински продукт је укључен у механизам поправке ДНК. Тешке наследне мутације у BRCA2 гену идентификоване су код 17% болесника са фамилијарном формом карцинома панкреаса, али и код 7% болесника са спорадичном формом болести.<sup>16,17</sup> Ове мутације представљају најчешћи облик наследне предиспозиције за настанак карцинома панкреаса и удружене су са 10 пута већим ризиком за настанак карцинома панкреаса него у општој популацији.<sup>18</sup>

*Familial atypical multiple mole melanoma* (FAMMM) синдром је редак аутозомно доминантни генетски поремећај са непотпуном пенетрацијом, узрокован наследним мутацијама у CDKN2A (p16) тумор супресорског гена на хромозому 9p21. Удружен је са настанком вишеструких невуса, укључујући меланом.<sup>19</sup> Код 12% породица са

фамилијарном формом карцинома панкреаса нађена је мутација овог гена, са настанком карцинома панкреаса у раном и средњем животном добу.<sup>20</sup>

*Peutz Jeghers* синдром је ретко, наследно аутозомно доминантно обољење, кога карактерише присуство бројних полипа у гастроинтестиналном тракту у форми хамартома, мукокутаних пигментација и повећаним ризиком за настанак неколико карцинома гастроинтестиналног тракта.<sup>21</sup> Најчешћи узрок настанка овог синдрома је мутација LKB1/STK11 тумор супресорског гена на 19p13 хромозому. Иако су оболели од *Peutz Jeghers*-овог синдрома у значајно већем ризику за настанак карцинома панкреаса, прецизан степен ризика је непознат. У једној студији је показан степен ризика од 132 (95% интервал поверења (CI), 44-261) са кумулативним ризиком током живота од 36%.<sup>22</sup> Интересантно је да је инактивација LKB1/STK11 гена на оба алела нађена код 4% болесника након ресекције спорадичног карцинома панкреаса.<sup>23</sup>

*Li Fraumeni* синдром настаје код носиоца мутираног TP53 гена.<sup>24</sup> Овај ген је један од највише испитиваних тумор супресорских гена, чији протеин игра критичну улогу у контроли ћелијског циклуса и апоптози. Познато је да наследне мутације p53 чине основ за настанак малигнитета у педијатријској популацији са *Li Fraumeni* синдромом, као и тумора костију, саркома, карцинома дојке, надбубрега, тумора мозга и леукемија. Аденокарцином панкреаса је једини малигном епителног порекла у адултној популацији који је доказан да је у вези са овим синдромом.<sup>25</sup>

Наследни неполипозни карцином колона (HNPCC), такође познат као *Lynch* синдром је аутозомно доминантни генетски поремећај узрокован наследном мутацијом *mismatch* репараторних гена. Болест карактерише повећан ризик за настанак колоректалног карцинома, али и других малигнома, укључујући карциноме дојке, ендометријума и оваријума. Болесници са HNPCC могу такође имати повећан ризик за настанак карцинома панкреаса. Међутим, степен ризика није познат јер број оболелих није довољан за тачну процену ризика.<sup>26</sup>

Фамилијарна аденоматозна полипоза (FAP) је најчешћи аденоматозно полипозни синдром. Овај синдром је аутозомно доминантни генетски поремећај који карактерише веома рано настајање стотина и хиљада аденоматозних полипа у дебелом цреву. Основа

генетског дефекта је наследна мутација APC туморског супресорског гена на 5q21 хромозому. Овај ген кодира мулти доменски протеин који игра улогу тумор супресора антагонизијући Wnt сигнални пут. Степен ризика за настанак карцинома панкреаса код особа са овом мутацијом износи 4.46 (95% интервал поверења (CI), 1.2-11.4).<sup>27</sup>

Наследни (хередитарни) панкреатитис је ретка форма панкреатитиса. Наслеђује се аутозомно доминантно са пенетрацијом од 80%. Карактерише се епизодама рекурентног тешког панкреатитиса са почетком у раном животном добу. Симптоми најчешће почињу у 40тој години живота, али могу почети чак и у 5тој години живота. Код једне трећине свих случајева етиолошки фактор се не може утврдити и ови болесници се сврставају у групу са идиопатском формом панкреатитиса, као посебан ентитет. Болесници са наследним панкреатитисом и идиопатским панкреатитисом поседује мутацију гена за катјонски трипсиноген (PRSS1), који се налази на 7q35 хромозому.<sup>28</sup> Lowenfels и сар.<sup>29</sup> проценили су да је кумулативни ризик за карцином панкреаса код оболелих од хередитарног панкреатитиса 40%, са просечним годинама старости од 57 у време постављања дијагнозе. Удруженост карцинома панкреаса са идиопатском формом панкреатитиса лежи у мутацији гена за цистичну фиброзу (CFTR). Код ових болесника ризик за настанак карцинома панкреаса је 50 до 60 пута већи него у здравој популацији.<sup>30,31</sup>

Фамилијарна форма карцинома панкреаса која се јавља код блиских сродника није повезана са наследним синдромом карцинома, односно код ових болесника само долази до појаве карцинома панкреаса. Болесници код којих постоји ризик за настанак овог карцинома обухватају оне код којих су чланови породице у најмање прва два колена оболели од карцинома панкреаса.<sup>32</sup> Особе са породичном анамнезом за карцином панкреаса имају скоро два пута већи ризик за настанак болести него они који немају. У једној мета анализи са преко 6000 оболелих од карцинома панкреаса показан је овај ризик. Иста студија је предложила да чланови породице код којих постоји два и више особа са карциномом панкреаса могу имати велике користи од процене ризика која укључује детаљне информације о породичној анамнези и факторима спољашње средине, нарочито конзумирање дувана.<sup>33</sup>

### 1.2.3 Пушење

Фактор ризика који је највише повезан за настанак карцинома панкреаса је пушење.<sup>8</sup> Мета анализа епидемиолошких студија у периоду од 1950. до 2007. године указала је на повише ризик за настанак карцинома панкреаса код пушача од 1.74 (CI, 1.51-1.87) и код бивших пушача од 1.2 (CI, 1.11-1.29). Ризик остаје већи и код бивших пушача у периоду од наредних 10 година од прекидања пушења, док се ризик након 10 година смањује за 30%. Процењује се да је дувански дим узрок настанка карцинома панкреаса код 25% случајева.<sup>34</sup> У експерименталним студијама над животињама малигноми панкреаса могу бити индуковани дуготрајном применом дуван специфичних N нитрозамина, који преко метаболита доводе до оштећења ДНК и активације онкогена. Заправо, откриће карциногених секвенци ДНК у хуманом панкреаса и једињења дуванског дима у панкреасном соку доприносе повезаношћу између пушења и карцинома панкреаса.<sup>35,36</sup> Иако може постојати различита генетска осетљивост у карциногенези и оштећењу ДНК узрокованим токсичности дуванског дима, потврђена је повезаност између K ras мутације у карциному панкреаса и пушењем.<sup>37,38</sup> У погледу утицаја пасивног пушења на настанак карцинома панкреаса постоје две кохортне студије. У првој, спроведеној у Канади нађен је повишени, али не статистички значајан ризик код пасивних пушача за 1.21 (95% CI, 0.60-2.24), пре свега код деце, на супрот оних који се никад нису излагали дуванском диму. У другој студији, спроведеној у Тексасу нађен је значајно повишен ризик за настанак карцинома панкреаса код пасивних пушача, на супрот људи који никада нису излагани дуванском диму.<sup>39,40</sup> У сваком случају, на основу других епидемиолошких анализа и кохортних студија, закључено је да не постоји повезаност између пасивног пушења и настанка карцинома панкреаса.<sup>26</sup>

### 1.2.4 Гојазност

Позитивна корелација између гојазности, процењене индексом телесне масе (BMI), и ризиком за настанак карцинома панкреаса процењена је у најмање 16 од 27 проспективних студија и 3 мета анализе.<sup>41,42,43</sup> У првој мета анализи са укупно 6391 оболелих од карцинома панкреаса укупно повећање ризика за настанак карцинома

панкреаса било је 1.02 (95% CI, 1.02-1.19) за јединично повећање ВМІ.<sup>41</sup> У другој мета анализи на укупно 3495981 особа и 8062 оболелих од карцинома панкреаса повећање ризика за настанак карцинома панкреаса било је 1.16 (95% CI, 1.06-1.17) код мушкараца и 1.10 (95% CI, 1.02-1.19) код жена сваким повећањем ВМІ за 5 кг/м<sup>2</sup>.<sup>42</sup> У последњој анализи такође је пронађено слично увећане ризика за настанак карцинома панкреаса, али веће код жена.<sup>43</sup> У САД-у процењена је удруженост гојазности са карциномом панкреаса од 27%.<sup>44</sup> У 2007. години, Светска Фондација за Истраживање Карцинома (WCRF) и Амерички Институт за Истраживање Канцера (AICR), закључили су да постоје убедљиви докази да већа телесна маса представља узрок за настанак карцинома панкреаса.<sup>45</sup> Са друге стране, присуство абдоминалне масноће је вероватни узрок за настанак карцинома панкреаса. Централна гојазност је удружена са инсулинском резистенцијом и фактор је ризика за настана дијабетеса. С тога, повећане вредности инсулина у серуму може бити механизам преко кога централна гојазност повећава ризик за настанак карцинома панкреаса. Већи број истраживања указао је да централна гојазност повећава ризик за настанак карцинома панкреаса. Студија Америчког Удружења За Превенцију Рака указала је да је ризик за настанак карцинома панкреаса код мушкараца и жена са централном гојазношћу већи за 1.4 (95% CI, 1.02-2.07) него код особа са периферном гојазношћу, независно од ВМІ.<sup>46</sup> У Европској студији (EPIC) показано је да су већи однос струка и кукова и обим струка удружени са повећаним ризиком за настанак карцинома панкреаса (степен ризика за 0.1 цм од 1.24; 95% CI, 1.04-1.48; и степен ризика за 10 цм од 1.13; 95% CI, 1.01-1.26).<sup>47</sup> Физичка активност је удружена са бољим метаболизмом угљених хидрата, повећаном инсулинском сензитивношћу и мањим вредностима инсулина у серуму, без обзира на ефекте на телесну масу.<sup>48</sup> Повећана физичка активност може имати за последицу смањење ризика за настанак карцинома панкреаса.<sup>49</sup> Међутим, резултати мета анализа и систематскоих ревијалних прегледа су контраверзни. Наиме, укупна физичка активност у току дана није била повезана са настанком карцинома панкреаса, али је професионална физичка активност довела до смањења ризика за настанак овог тумора.<sup>26,49</sup>

### 1.2.5 Дијабетес

Поред пушења и гојазности, дијабетес тип 2 је трећи фактор ризика за карцинома панкреаса на који се може утицати. Дијабетес је укључен као рана манифестација карцинома панкреаса, али и као предиспонирајући фактор.<sup>50,51</sup> Као доказ овог првог је појава да дуктални аденокарцином може индуковати периферну инсулинску резистенцију.<sup>52</sup> Поред тога, могући карцином повезани дијабетогени фактор је изолован из ћелијских линија карцинома панкреаса, али и из серума оболелих болесника.<sup>53</sup> Доказано је да су болесници у првој хоспитализацији због дијабетеса у повећаном ризику за настанак карцинома панкреаса, са присутним ризиком у наредних 10 година и више.<sup>54</sup> У две мета анализе показан је ризик за карцином панкреаса код дијабетичара од 2.1 (95% CI, 1.6-2.8) и 1.82 (95% CI, 1.66-1.89) насупротив оболелих без дијабетеса. Међутим, у првој мета анализи је закључено да је потребно да дијабетес траје најмање 5 година како би ризик био 2.0 (95% CI, 1.2-3.2). У другој мета анализи је указано да су болесници код којих је дијабетес скоро откривен (мање од 4 године) су у 50% већем ризику за настанак карцинома него болесници који имају дијабетес дуже од 5 година. Овај модел скромно подржава узрочну везу између дијабетеса тип 2 и карцинома панкреаса.<sup>55,56</sup> Процењено је да ће приближно 1% дијабетичара са више од 50 година добити карцином панкреаса у прве 3 године од постављања дијагнозе дијабетеса.<sup>57</sup> Сматра се да хипергликемија индукована карциномом панкреаса настаје до 24 месеца пре дијагностиковања карцинома панкреаса.<sup>58</sup> Због тога се сматра да дијабетес сам по себи може играти улогу биомаркера у раном откривању карцинома панкреаса.<sup>59</sup> Идентификација болесника са раком удруженим дијабетесом у фази почетка дијабетеса може представљати прилику за рано откривање карцинома панкреаса. Што се тиче повезаности између дијабетеса тип 1 и карцинома панкреаса, иако постоји веома мали број студија, оне ипак указују да и код болесника са овим типом дијабетеса постоји одређени ризик за настанак карцинома панкреаса.<sup>26</sup> Узрочна повезаност између дијабетеса и ризика за карцином панкреаса показана је резултатима у студијама биомаркера. Несигнификантно увећање вредности глукозе, након уноса угљених хидрата, као и инсулина и С пептида у серуму и плазми, удружено је са повећаним ризиком за настанак карцинома панкреаса.<sup>60,61,62,63,64,65</sup> Ови докази указују да инсулин игра важну улогу у карциногенези панкреаса. Повећане концентрације инсулина у микроокружењу дукталних ћелија панкреаса могу допринети малигној трансформацији. Поред овоих

доказа, постоје докази да фактори раста слични инсулину (IGF) могу играти улогу промотора карцинома панкреаса. У једној *case control* студији у Јапану нађена је позитивна али статистички безначајна повезаност између серумских вредности IGF I и морталитета због карцинома панкреаса.<sup>66</sup> Такође, потврђене су ниже вредности IGFBP 1 у серуму оболелих од карцинома панкреаса чак 4 године пре постављања дијагнозе карцинома панкреаса, што је била статистички значајна повезаност. Иако је у истој студији ову повезаност благо смањило укључење IGF I, C пептида и IGFBP 1 у мултивариантним моделима, IGFBP 1 је представљен као незавиостан предиктор настанка карцинома панкреаса.<sup>67</sup> У сваком случају, новооткривени дијабетес може да побути сумњу, те се код таквих болесника може препоручити детаљно узимање анамнестичких података, али и додатне анализе са сталним праћењем.

#### 1.2.6 Алкохол

Конзумирање алкохола је доказан фактор ризика за панкреатитис и дијабетес типа 2, од којих су оба удружена са повећаним ризиком за карцином панкреаса. Међутим, само у неколико студија показана је значајана повезаност између конзумирања алкохола у количини већој од 30 г дневно са настанком карцинома панкреаса.<sup>68,69,70,71</sup> У једној анализи утврђено је да постоји умерена позитивна повезаност између ризика за настанак карцинома панкреаса и конзумирања алкохола (1.22; 95% CI, 1.03-1.45 у поређењу са конзумирањем алкохола више од 30 грама дневно). Интересантно је да је ова повезаност била статистички значајна код жена.<sup>72</sup> Када је у питању врста алкохола, у више студија показано је да је ризик за настанак карцинома панкреаса много већи у случају конзумирања кратких пића, на супрот конзумирања пива и вина. Тако је једна студија показала ризик за настанак карцинома панкреаса од 1.4 (95% CI, 0.93-2.1) при конзумирању 10 и више грама алкохола дневно, на супрот конзумирања 0.1-4.9 грама дневно. Количине веће од 10 грама односиле су се на кратка алкохолна пића.<sup>73</sup> Већина до сада изведених студија нису могле са прецизношћу одредити колики је ризик за настанак карцинома панкреаса конзумирањем алкохола. Разлог овоме је придружени ефекат пишења, који не може бити искључен зато што конзументи кратких алкохолних пића су чешће пушачи. Укупно узевши, умерено конзумирање алкохола не представља ризик за настанак карцинома панкреаса, али



дуготрајно конзумирање кратких и алкохолних пића са већим процентом алкохола може имати улогу у развоју овога карцинома. Алкохол може сензибилисати панкреас на запаљенске, имуне и фиброзне одговоре индуковане генетским и предиспонирајућим факторима спољашње средине, те имати улогу у кофактору у настанку панкреасног обољења.<sup>26</sup>

### 1.2.7 Панкреатитис

Иако је значајан број хроничних панкреатитиса идиопатског порекла, алкохол је идентификован као доминантни узрок хроничног панкреатитиса.<sup>74</sup> Како карцином панкреаса може вршити обструкцију протока ензима кроз изводни систем панкреаса, панкреатитис може бити последица карцинома панкреаса. Уколико се искључе болесници код којих постоји панкреатитис непосредно око карцинома панкреаса, већина осталих оболелих од карцинома панкреаса у у даљој прошлости имали податак везан за панкреатитис. У једној студији нађен је повишен ризик за карцином панкреаса код оболелих од хроничног панкреатитиса, са кумулативном инциденцијом за карцином панкреаса која се драстично увећава са дужим праћењем болесника.<sup>75</sup> Talamini и сар.<sup>76</sup> у обсервационој студији показали су да је ризик за настанак карцинома панкреаса 13 до 18 пута повећан код оболелих од хроничног панкреатитиса. У овој студији нађено је да су оболели од карцинома панкреаса са краћом историјом хроничног панкреатитиса били старији, чешће жене, ређе су конзумирали алкохол и цигарете, и чешће били инсулин независни дијабетичари, на супрот друге групе код којих се карцином панкреаса дијагностиковао након дуготрајног хроничног панкреатитиса. Овим може да се објасни појава да узрок хроничног панкреатитиса може бити препознат карцином панкреаса. Због тога, уколико се постави дијагноза идиопатског хроничног панкреатитиса код болесника који значајно не конзумирају алкохол или не пуше, мора се мислити на карцином. Ово се нарочито односи у случају постојања и хипергликемије код истог болесника. Обзиром да је инфламација процес који је укључен у патогенезу многих малигнома, урочна повезаност између панкреатитиса и карцинома панкреаса је сигурна.<sup>26</sup> Сама хронична инфламација урокује повећану ћелијску пролиферацију због присуства

фактора раста, али детаљни механизми између овога и карциногенезе панкреаса још треба да буду испитани.

### 1.2.8 Исхрана

Повезаност између различитих дијететских фактора и карцинома панкреаса проучавана је у великом броју студија. Постоје докази који указују на повезаност између количине унете енергије, укупне масти, конзумирање црвеног меса, животињских протеина, воћа, поврћа и др., и ризика за настанак карцинома панкреаса.<sup>45</sup>

Опште је прихваћено да је већи унос меса и животињских протеина удружен са повећаним ризиком за настанак карцинома панкреаса. У једној кохортној студији нађен је за 68% повећан ризик за настанак карцинома панкреаса у групи која је узимала већу количину меса дневно. Такође, у истој студији, показан је статистички значајно повећан ризик за настанак карцинома панкреаса у групи која је узимала већу количину укупне и засићене масти из меса, али не масти из млечних производа.<sup>77</sup> Истраживања су показала да начин припреме меса може утицати на повећање ризика за карцином панкреаса. Припрема меса на високим температурама (пржење у уљу, роштиљ) доводи до стварања потенцијалних карциногена као што су хетероциклични амини и полициклични ароматични угљоводоници.<sup>78</sup>

Велики број *case control* студија указао је да веће конзумирање воћа и поврћа је повезано са мањим ризиком за карцином панкреаса, док кохортне студије нису нашле ову повезаност.<sup>79,80</sup> Међутим, једна шведска студија указала је да већи унос тамно зеленог поврћа може смањити ризик за настанак карцинома панкреаса нарочито код пушача.<sup>81</sup> Поред овога, показана је негативна повезаност између ризика за карцином панкреаса и количине уноса цитрусног воћа.<sup>82</sup> Унос воћа и поврћа које садрже већу количину каротеноида, витамина Ц и Е, флавоноида, фолата, селенијума и биљних стерола, утиче на смањење ризика за настанак карцинома панкреаса, нарочито код пушача и бивших пушача.<sup>83,84</sup>

### 1.2.9 Инфективни агенси

Постоје подаци који указују на повезаност између *Helicobacter pylori* инфекције или хепатитиса Б са карциномом панкреаса. *H. pylori* може бити узрок субклиничке форме панкреатитиса и повећати ниво гастрина, који има трофички ефекат на панкреас.<sup>26</sup> Интересантан је закључак једне студије, да је инфекција са *H. pylori* била бовезан са пептичким улкусом или карциномом желуца, а један број болесника након ресекције желуца или гастректомије у периоду праћења развио је карцином панкреаса.<sup>85</sup> У студији аутора из Финске са 121 оболелим од карцинома панкреаса и 226 здравих субјеката верификована је серопозитивност на *H. pylori* у првој групи од 82% на супрот контролне групе од 73%.<sup>86</sup> Друге студије нису нашле ову повезаност,<sup>87</sup> али улога *H. pylori* инфекције у карциному панкреаса још није у потпуности разјашњена и у фази је испитивања.

Релативно скорашња кохортна студија нашла је повезаност између оболелих од карцинома панкреаса и серопозитивношћу на хепатитис Б. Студија је обухватила 476 оболелих од карцинома панкреаса и 879 по годинама старости, полу и раси сличних контрола са анти НВс позитивношћу код 8% и 0.9% у контролној групи.<sup>88</sup> Могуће објашњење зашто хепатитис Б инфекција може утицати на панкреас лежи у чињеници да јетра и панкреас имају заједничке крвне судове, деле заједнички изводни канал и релативно су близу један другом. И заиста, НВсАг идентификован је у панкреасном и билијарном соку, као и налаз репликације хепатитис Б вируса у панкреасним ћелијама и оштећење ћелија егзокриног и ендокриног панкреаса са инфламаторним одговором.<sup>89,90,91</sup> Као и за *H. pylori* инфекцију, повезаност између хепатитис Б инфекције и карцинома панкреаса захтева додатна испитивања.

### 1.2.10 Професија

Постоје докази да је обављање неких професија у вези са настанком карцинома панкреаса. Студија из Монреала процењује да овај ризик може бити и до 25%.<sup>92</sup> Ипак досадашњи подаци из литературе су неконзистентни и различити. Weiderpass и сар.<sup>93</sup> идентификовали су прецизно 4 ноксе удружене са повећаним ризиком за настанак рака панкреаса: алуминијум, јонизујуће зрачење, стирен и неспецифични пестициди. У истој

студији наведено је 14 занимања и/или нокси која су повезана са повећаним ризиком: администрација, научни радници, радници у металној индустрији (алуминијум), аутомеханичари, рад на бензинским пумпама и у гаражама, хемијска индустрија, аутомобилска индустрија, рад са кафом, пићем и дуваном, кожна индустрија, нафтне бушотине, петрохемијска индустрија, штампарије, рад са гумом и дрветом, органска прашина, жива, бензен, кадмијум, дихлоропропен и други. Ипак, и у овом случају, као и код намирница, тешко је прецизно и појединачно означити специфични агенс који би са сигурношћу могао бити повезан са настанком карцинома панкреаса.

### 1.2.11 Алергије

У медицинској литератури постоји огроман број студија у којима је проучавана повезаност између постојања алергија и ризика за неку малигну болест. У мета анализи (4 кохортне и 10 *case control* студија) Gandini и сар.<sup>94</sup> са преко 3000 оболелих од карцинома панкреаса, наведено је да уколико је у анамнестичким подацима било када постојао податак за алергију, ризик за настанак карцинома панкреаса био је смањен (0.71; 95% CI, 0.68-0.99). Ово смањење ризика било је присутна само уколико се радило о алергијама на бази атопије, али не уколико је била присутна бронхијална астма. Такође, алергија на храну и лекове није имала никакве повезаности са карциномом панкреаса. Поред овога, у друге две студије показано је смањење ризика за карцином панкреаса за 20-30% код особа које су у било којем периоду свог живота имали алергију.<sup>95,96</sup> Све ово може да се објасни да хиперактивни имуни систем код особа са алергијама на неки начин може допринети повећаном надзору/заштити у развоју карцинома панкреаса.

### 1.2.12 Нестероидни анти-инфламаторни лекови

У последњих 10так година све је веће интересовање утицаја ацетил-салицилата и других нестероидних анти-инфламаторних лекова на различите типове малигнома. Лекови из ове групе смањују активност ензима циклооксигеназе, чиме се може инхибирати раст тумора појачавањем имуног одговора, модулирају пролиферацију ћелија, инхибишу

синтезу простагландина, што може утицати на апоптозу и карциногенезу. У кохортној студији изведеној у Ајови, САД (Iowa Women's Health Study), са преко 28 хиљада жена у постменопаузи, обухватила је и 80 оболелих од карцинома панкреаса. У овој студији показано је значајно смањење ризика за настанак карцинома панкреаса код жена које су узимале аспирин (0.57; 95% CI, 0.36-0.90).<sup>97</sup> У другој рандомизираној студији изведеној такође у Америци, ова повезаност није утврђена.<sup>98</sup> Такође, у две велике мета анализе није нађена повезаност између употребе аспирина и других нестероидних анти-инфламаторних лекова са ризиком за настанак карцинома панкреаса.<sup>99,100</sup> Да ли су негативни резултати ових студија били повезани са већом учесталашћу узимања аспирина у популацији контролних група, биће испитано у студијама које су у току у САД-у.<sup>26</sup>

### 1.2.13 Статини

Статини су конкуритивни инхибитори 3-хидрокси 3-метилглутарил коензима А редуктазе. Ону су врста фармаколошкох агенаса који смањују концентрацију холестерола у плазми. Показано је да статини имају антитуморску активност на ћелијске линије карцинома панкреаса. Међутим, једна мета анализа није нашла смањење ризика за настанак карцинома панкреаса у популационој групи која је узимала мале дозе ових препарата.<sup>101</sup>

Карцином панкреаса и даље представља важан узрок смртног исхода због малигнома. Ефикасне мере превенције зависе од добро дефинисаних фактора ризика заснованих на епидемиолошким истраживањима. За разлику од претходних студија са релативно мањим узорцима, неконклузивним резултатима због релативно кратког преживљавања и одабир испитаника који су слични по демографским карактеристикама, у току су велике проспективне студије које ће пружити доказе о факторима ризика за настанак карцинома панкреаса.<sup>26</sup> Пушење је доказан фактор ризика за настанак овог малигнома, а све је више доказа за гојазност и дијабетес. Вероватно је да је готово 50% карцинома панкреаса могуће превенирати здравим начином живота.<sup>102</sup> Повезаност фактора исхране, алкохола, панкреатитиса, инфективних агенаса, професије и хормонских фактора

са настанком карцинома панкреаса није уверљива. Међутим, закључци мета анализа и системских ревијских прегледа не могу се узети за апсолутну истину из простог разлога велике хетерогености у испитиваним популацијама. Да би овакве повезаности биле потврђене са сигурношћу, неопходна су истраживања генетске осетљивости и интеракције са познатим факторима ризика за настанак овог карцинома. Овако се може боље разумети етиологија болести као и пронаћи начин за идентификацију особа са повишеним ризиком.

### 1.3 ЕМБРИОЛОГИЈА И ХИРУРШКА АНАТОМИЈА ПАНКРЕАСА

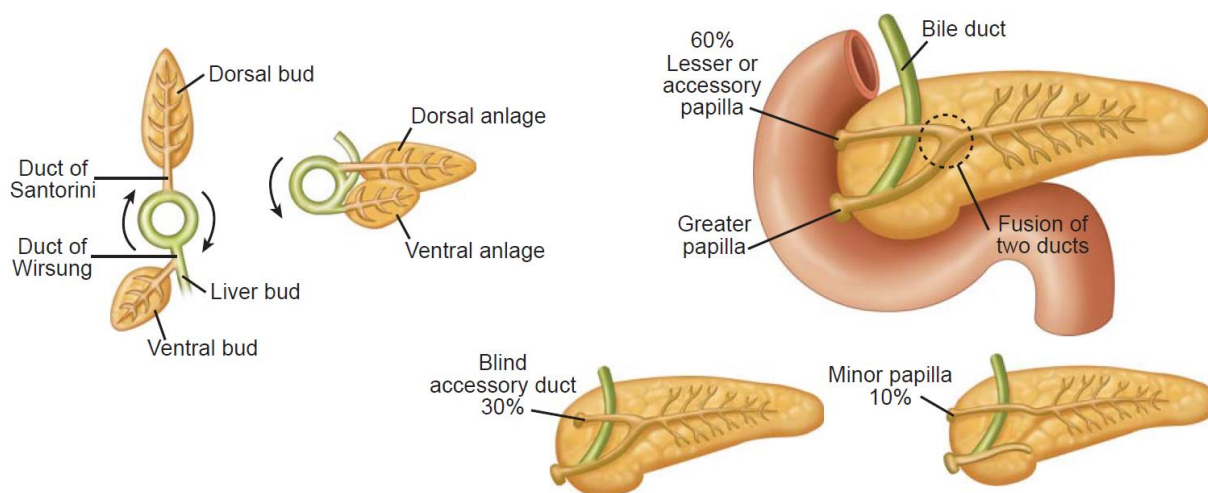
Основни циљ овог поглавља је упознавање са основним појмовима fine структуре панкреаса и његовим развојем. Ово је од изузетне важности за сваког лекара и/или истраживача који се бави панкреатологијом. Познавање основа ембриологије панкреаса представља основу за разумевање хистогенезе карцинома панкреаса, животињских модела карцинома панкреаса, као и хистологију овог малигнома. Са друге стране, у развоју панкреаса укључени су механизми као што су ћелијска сигнализација, регулација транскрипције, секреције, пролиферације, апоптозе и ћелијског мировања. Сви ови чиниоци укључени су у карциногенезу панкреаса. Разумевање и познавање анатомије панкреаса, неопходно је не само абдоминалним хирурзима, него и свим другим специјалностима у медицини које се баве панкреасом. Специфични положај панкреаса, његова комплексна васкуларизација и функција деченијама уназад представљали су проблем у истраживању и лечењу оболелих због било које болести овог органа. Значај анатомије и грађе панкреаса, као и проблема у лечењу болести панкреаса може бити најбоље описана са само две хируршке изреке: „Панкреас није твој пријатељ“<sup>103</sup>, и „Бог је поставио панкреас позади јер није желео да се хирурзи петљају са њим“.<sup>104</sup>

#### 1.3.1 Ембриологија панкреаса

На крају треће и на почетку четврте недеље од зачећа са предњег зида црева од кога ће настати дуоденум настаје тзв. ”хепатички дивертикулум”, који расте у вентрални

мезентеријум и од кога се развијају јетра, жучни водови и вентрални панкреас. Крајем четврте недеље сличан пупољак се јавља на дорзалној страни црева и од њега ће настати већи део панкреаса. Предњи пупољак се издужује и ротира у доњем делу уназад, пре свега бржим растом леве стране дуоденума, приближавајући се полако задњем пупољку са његове задње стране, тако да по завршетку пете недеље од зачетка дорзални и вентрални пупољак долазе у контакт, а њихова фузија завршава се у шестој недељи. Тако да доњи део главе панкреаса и унцинатни наставак воде порекло од вентралног пупољка (вентрални панкреас), а остали, знатно већи део, од дорзалног панкреаса. Понекад, ова фузија може да изостане, и у том случају се са холедохусом у великој папили завршава вод вентралног панкреаса, а вод из дорзалног панкреаса завршава се у малој папили, која се налази изнад велике, Ватерове папиле (Слика 1.1). Овај вод се онда назива Санторинијевим водом, а ова варијација изостанка фузије подељени панкреас или панкреас дивисум.<sup>105</sup>

**Слика 1.1.** Ембриологија панкреаса и варијације изводног система канала



**Модификовано из:** Gilbert SF: Developmental Biology, 7th ed. Sunderland, MA: nauer Associates, Inc., 2003.

### 1.3.2 Хируршка анатомија панкреаса

Панкреас је жлезда са спољашњом и унутрашњом секрецијом. Ради лакшег описа, анатоми су га поделили на главу, тело панкреаса, реп и унцинантни наставак. Дужине је

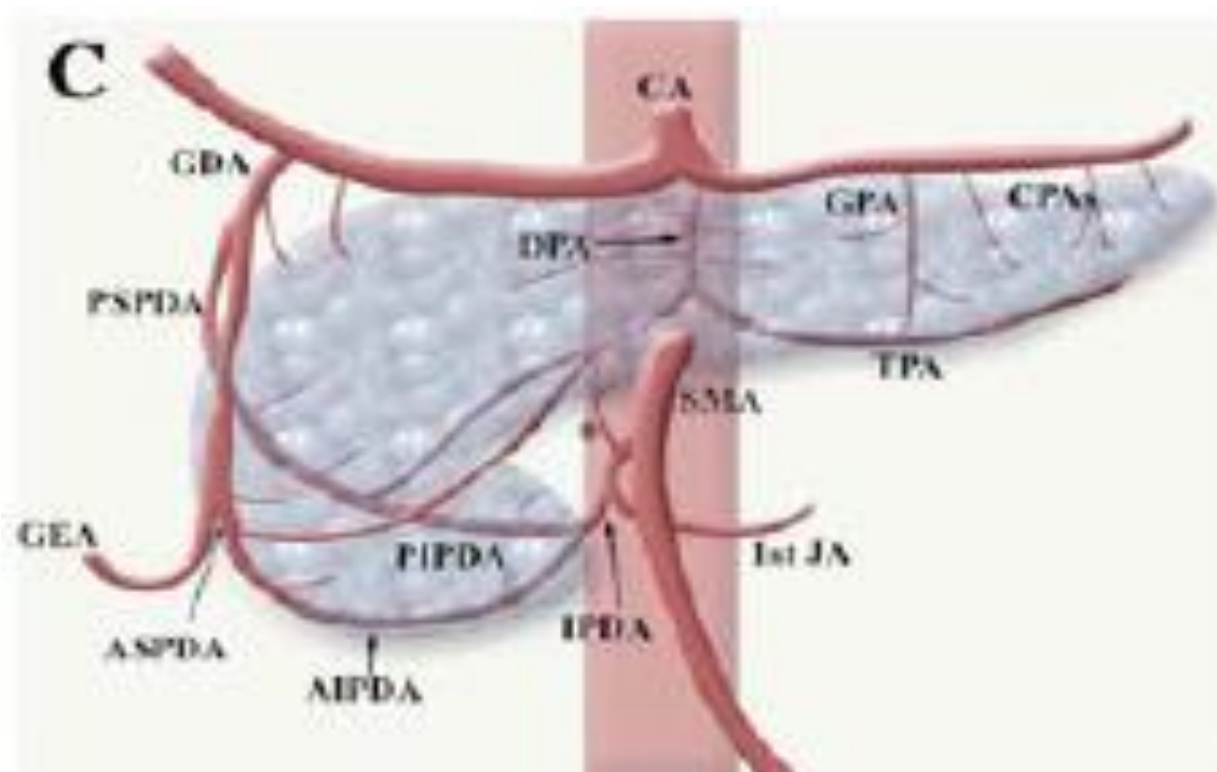
око 15 цм, ширине од 6-7 цм, дебљине око 3 цм и тежине око 70-100 грама. Лежи ретроперитонеално и попречно, надмезоколично у горњем делу абдомена, а само мањи део главе панкреаса и унциантни наставак (*procesus uncinatus – Winslowi*) налази се у подмезоколичном делу абдоминалног простора. Клиничари деле панкреас на два дела, на главу која се налази са десне стране горње мезентеричне вене и тела панкреаса, који се налази са леве стране ове вене. Глава панкреаса је скоро у целини окружена дуоденумом у облику слова ”С”, док се унциантни наставак пружа иза горњих мезентеричних крвних судова и лежи десно од четврте порције дуоденума. Корен мезоколон трансверзума је у контакту са предњом површином панкреаса. Задња површина тела желуца лежи на предњој страни панкреаса са леве стране горњих мезентеричних крвних судова. На задњем и горњем делу главе панкреаса налази се удубљење које ствара дуктус холедохус, док у неким случајевима пролази кроз сами паренхим ове жлезде пре него што се улије у другу порцију дуоденума. Глава панкреаса се налази десно од L2, тело лежи на L2 и иде лагано на горе. Врат панкреаса одговара оном делу панкреаса који прелази преко портне, односно горње мезентеричне вене и аорте. На том месту панкреас је обично истањен. Врат панкреаса се наставља на тело и реп панкреаса, који допире до угла између слезине и левог бубрега, а улазећи у сам хилус слезине положен је испред леве надбубрежне жлезде. Врат панкреаса заједно са горњим и левим делом главе прелази преко другог лумбалног пршљена. Иза врата панкреаса спајају се лијенална вена и горња мезентерична вена, стварајући портну вену. Лијенална вена се провлачи дуж задње површине тела панкреаса, и такав анатомски однос омогућава развој компликације акутног панкреатитиса (тромбоза лијеналне и/или портне вене, а некад и руптуре лијеналне вене).<sup>103,106</sup>

Панкреас је артеријски најбоље прокрвљени орган у абдомену. У зависности од дела панкреаса проток артеријске крви на 100 цм<sup>3</sup> износи од 38.4-356 мл/мин.<sup>107,108</sup> Панкреас има комплексну васкуларизацију и исхрањују га гране целијачног трункуса и горње мезентеричне артерије. Од заједничке хепатичне артерије потиче гастро-дуоденална артерија; из ње се грана горња панкреатико-дуоденална артерија, стварајући аркаду са доњом панкреатико-дуоденалном артеријом, која је грана горње мезентеричне артерије. На тај начин се употпуњује артеријска васкуларизација главе панкреаса. Лијенална артерија даје гране за тело и реп панкреаса. То су дорзална панкреасна артерија (*a. pancreatica dorsalis*), велика панкреасна артерија (*a. pancreatica magna*) и каудална панкреасна артерија



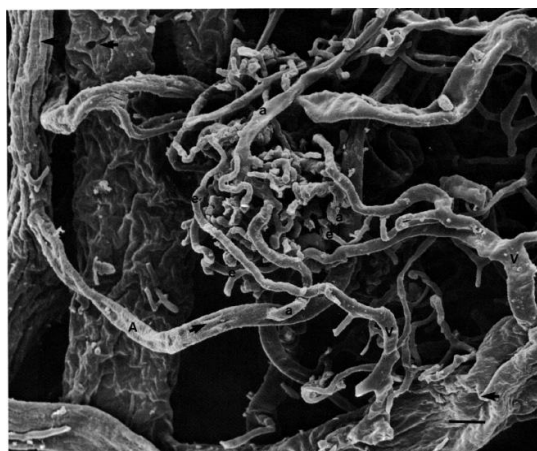
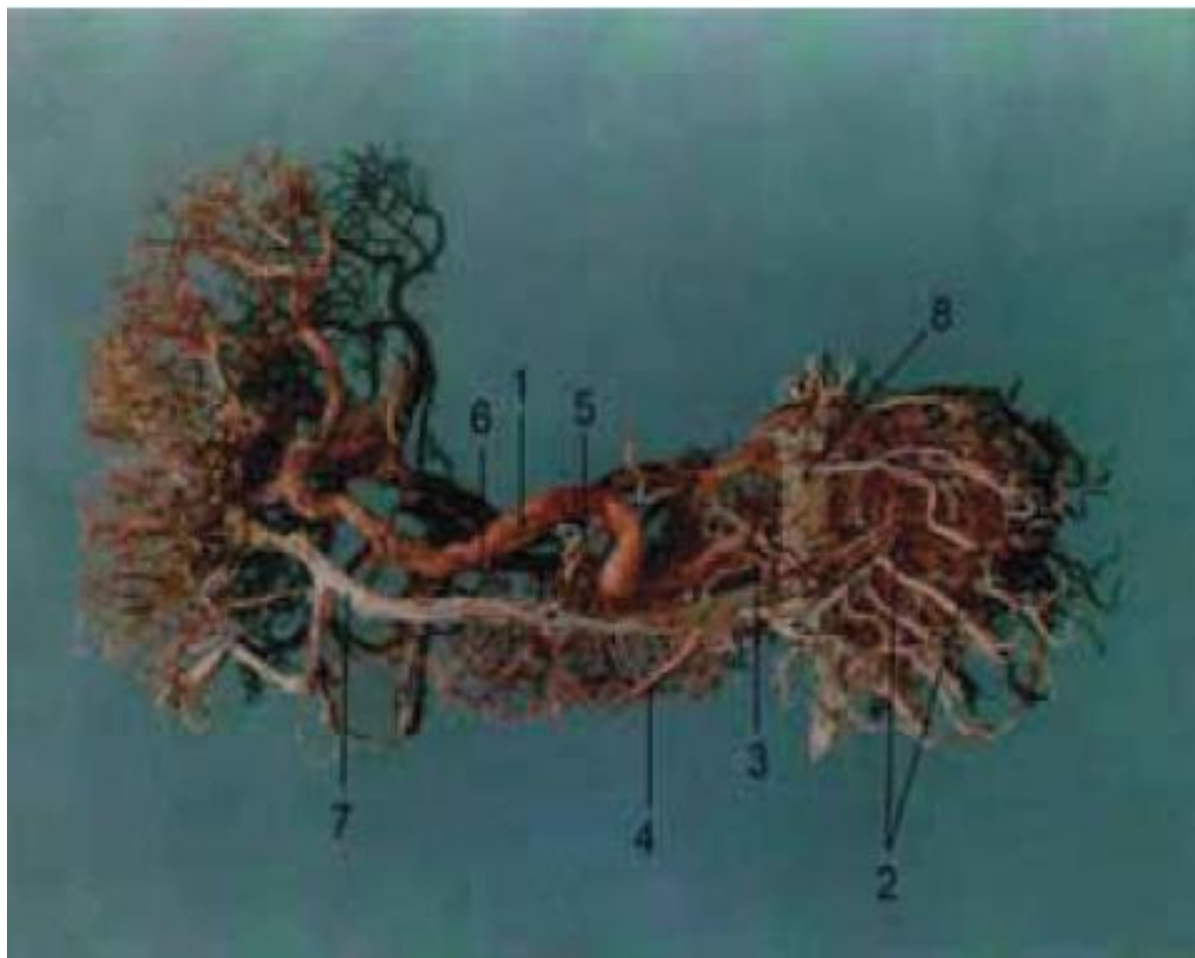
(a. pancreatica caudalis). Поред наведених артерија, постоји још неколико несталних грана како горње мезентеричне тако и лијеналне артерије (a.pancreatica transversa, a.pancreatica inferior, rr.pancreatici a.hepaticae communis et a.phrenicae inf.dex.).<sup>103,106,109</sup> Из артеријског плексуса око панкреас мале артерије улазе у његов паренхим тако да у сваки лобус улази по једна артерија, која је по свом типу терминална (Слика 1.2 и 1.3). Поред описане васкуларизације панкреаса, постоје бројне анатомске варијације грана заједничке хепатичне артерије, целијачног стабла, лијеналне и горње мезентеричне артерије.<sup>110</sup>

**Слика 1.2.** Васкуларизација панкреаса



**Преузето из:** Tsushima Y et al. *Pancreas* 2011;40:747-752

**Слика 1.3.** Корозивни препарат артеријске мреже панкреаса и радиолошки приказ артериола и капиларне мреже панкреаса



**Преузето из:** Tsushima Y et al. *Pancreas* 2011;40:747-752 и Bize P et al. *AJR* 2006;186:114-118

Венска дренажа углавном прати артеријске крвне судове при чему се сва венска крв из панкреаса улива се у лијеналну, горњу мезентеричну и у портну вену. Међутим, за разлику од артеријских крвних судова панкреаса, варијације су чешће у венском сливу. Тако је нађено да у око 40% случајева постоји само једна задње горња панкреатикодуоденална вена која прелази преко вентралне стране холедохуса, док се код 30% случајева може наћи већа унциатна вена која се пружа навише иза средине главе панкреаса. У пределу главе, тела и репа панкреаса постоји обично велики број мањих вена које се директно уливају у у горњу мезентеричну и лијеналну вену. У око 60% случајева постоји доња централна панкреасна вена која се пружа трансверзално испод доње ивице панкреаса и улива се у лијеналну вену.<sup>111</sup>

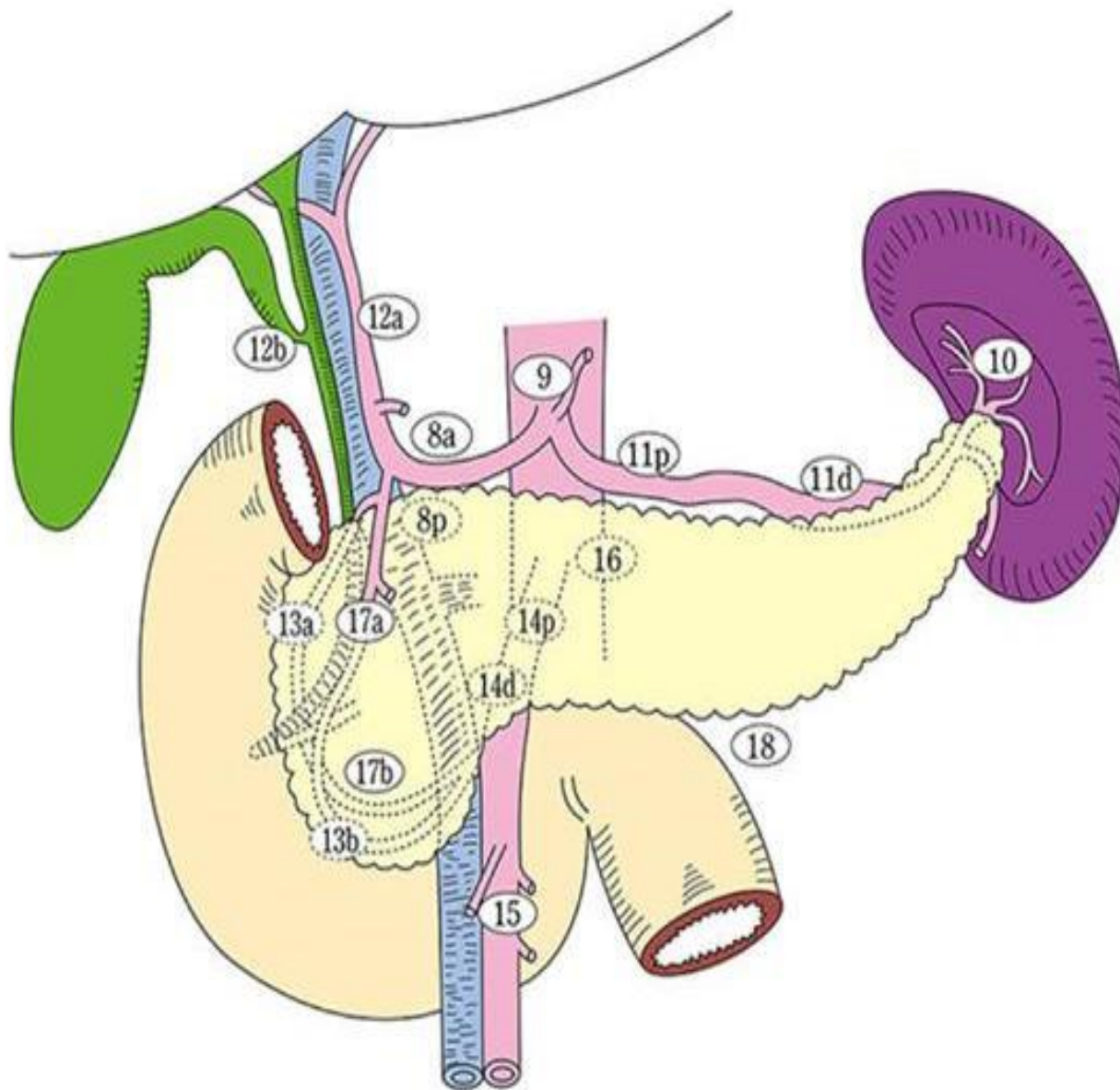
Лимфни судови прате терминалне васкуларне плексусе појединачних ацинуса и Лангерханс-ових острваца, а дренирају се у три главне регионалне групе лимфних чворова: панкреатико-дуоденалну групу, горњу мезентеричну и панкреатико-лијеналну групу лимфних чворова. Постоје значајне индивидуалне варијације у локализацији и броју лимфних нодуса, а групе лимфне дренаже панкреаса приказане су на Слика 1.4.<sup>106</sup>

Дуж панкреаса, ређе ближе предњој, чешће задњој страни, пружа се сабирни вод панкреаса (ductus pancreaticus Virsungii) који у пределу главе скреће надоле и уназад, а затим напред и након што се споји са холедохусом улива у папилу Ватери. Могуће је да до спајања не дође већ се ови водови у папилу уливају одвојено. У главни панкреасни вод уливају се бочне притоке чији се почеци налазе у секреторним лобулусима. У пределу главе он скреће лучно позади те му се са предње стране не може приступити, а да не дође до озбиљног крварења. Споредни вод ове жлезде (Санторинијев канал) улива се у дванаестопалачно црево нешто изнад папиле Ватери.

Инервација панкреаса потиче од вагусних и спланхичних нерава, односно панкреас има и моторне и сензорне компоненте. Еферентна влакна се завршавају у ганглијама која се налазе у интерлобарном септуму панкреаса. Постганглијска влакна дају инервацију ацинусима и каналићима. Висцерална аферентна влакна која из панкреаса преносе болове, ограничена су на спланхичне живце. Секреторна стимулација егзокриних ћелија одвија се преко преганглијских парасимпатичких влакана. Ови се спајају са холинергичним неуронима који се налазе у самом паренхиму жлезде. Већина ових нерава је холинергична,

али је доказано присуство нервних влакана која садрже вазоактивне пептиде или полипептиде, који се ослобађају дејством гастрина, као и нервна влакна која садрже холецистокинин, неуропептиде и катехолаmine.<sup>103,106</sup>

Слика 1.4. Лимфни нодуси и лимфна дренажа панкреаса.



Преузето из: Pancreapedia.org

## 1.4 МОЛЕКУЛАРНА ГЕНЕТИКА КАРЦИНОМА ПАНКРЕАСА

У последњих двадесет година дошло се до значајних сазнања и бољег разумевања биологије карцинома панкреаса. Анализе на молекуларном и генетском нивоу пружиле су доказе о постојању неколико гена који су сигурно укључени у различитим стадијумима процеса карциногенезе. Најбољи примери су: KRAS, TP53, INK4A као и аберантна експресија или генска мутација компоненте за EGF (епидермални фактор раста) и TGF-бета (трансформишући фактор раста-бета) сигналних путева. Хистолошка евалуација аденокарцинома уклоњених хируршком ресекцијом омогућила је нову морфолошку класификацију диспластичних лезија које представљају прекурсоре рака панкреаса такозване панкреасне интраепителне неоплазије (PanIN), што је даље водило тачнијем одређивању времена у којем одређене мутације делују у процесу развоја рака панкреаса. Коначно, генетским инжењерингом креирани модели рака панкреаса код експерименталних животиња су омогућили проналажење везе између специфичних генских мутација у *target* ћелијама и развоја преканцерозних лезија и инвазивних карцинома. Зна се да је карциногенеза дуготрајни, вишестепени процес који укључује акумулацију генских и епигенских мутација. Алтерације у путевима онкогена кључне су за процес карциногенезе. Три најзначајнија таква одступања у путевима онкогена односе се на: Ras, рецептор тирозин-киназе и Akt/PI3K.

**К-Ras сигнални пут.** Један од најважнијих онкогена за карцином панкреаса је К-Ras. Мутације овог онкогена регистроване су у 75-90% случајева.<sup>37,112,113</sup> Други чланови рас фамилије (HRAS и NRAS) очито нису у вези са панкреасним карциномом. Ras фамилија је мали GTP-везујући протеин који игра улогу у путевима преноса сигнала посредством факторима раста. Мутације К-Ras-а су генерално ограничене на кодон 12 али могу често бити присутни и на кодонима 13 и 61. Резултат ових мутација заправо је конститутивно хиперактивна форма Ras-а због чега је протеин “заробљен” у GTP-везујућем стању. Овако активни Ras може стимулисати читав низ каскада сигнала. Ипак треба рећи да се још увек потпуно не зна који је то специфични сигнални пут и каква је његова улога у карциногенези панкреаса. Постоји више доказа у прилог тврдњи да се К-Ras мутација одиграва негде у раној фази карциногенезе и да је вероватно неопходно удружен утицај додатних мутација. Интересантно је да се ове додатне мутације често могу наћи и код

бенигних лезија панкреаса. Тако су 2003. године показане генетски изазване PanIN лезије на панкреасу мишева, као последице активације онкогена K-ras (KRAS-G12D).<sup>114</sup> У року од 20 месеци, више од 90% животиња имало је инвазивни карцином панкреаса. Стога се сада са сигурношћу може тврдити да експресија мутираног K-ras, K-rasG12D, води несумњиво развоју карцинома панкреаса. Треба додати да се овај процес, мутацијом тумор-супресор гена (INK4A/ARF и TP53) може знатно убрзати.<sup>113,114,115</sup>

**Тирозин-киназа рецептор сигнални пут.** Неадекватне експресије различитих рецептора за факторе раста такође могу имати улогу у настанка карцинома панкреаса.<sup>116</sup> Епидермални фактор раста (EGF) и чланови ЕГФ породице, као на пример TGF-алфа, су прекомерно експримирани. EGF рецептор, познат још и као хумани EGF рецептор 1 (HER1) присутан је на површини различитих типова ћелија и показује лиганд-зависну, тирозин-киназну активност. Он показује сличност у секвенцама са неколико других рецептора, укључујући HER2, HER3 и HER4. Ови се рецептори састоје од екстрацелуларног, лиганд-везујућег домена богатог у цистеину, трансмембранског домена и интрацелуларног домена који показује тирозин-киназа активност. Иницијални догађај представља везивање лиганда за екстрацелуларни домен што доводи до хомо и/или хетеродимеризације EGF рецептора, а то опет има за резултат фосфорилацију тирозинског остатка на интрацелуларном домену. Фосфорилизовани остаци сада могу прихватити интрацелуларне медијаторе, појачавајући на тај начин пренос сигнала раста. Прекомерна експресија EGF рецептора, HER2 и HER3 доказана је код карцинома панкреаса. Штавише, експресија HER2 примећена је и код прекурсорских лезија, показујући значај исте већ на нивоу раног стадијума карциногенезе. Улога и значај рецептора са тирозин-киназа активношћу у карциногези је потврђена у трећој фази студије<sup>117</sup> унапредовалог карцинома панкреаса где је коришћен ерлотиниб, реверзибилни инхибитор тирозин-киназе EGF рецептора. Клиничка пракса такође је потврдила да додатак ерлотиниба гемцитабину побољшава преживљавање код унапредовалог карцинома панкреаса. Прекомерно експримирани тирозин-киназа рецептори код карцинома панкреаса заправо су фактори раста слични инсулину, а његов тирозин-киназа рецептор је рецептор 1 за инсулински фактор раста. Чланови породице фибробластних фактора раста који слично активирају тирозин-киназа рецепторе, такође су прекомерно експримирани код карцинома панкреаса.<sup>115,118</sup>

**PI3K/Akt сигнални пут.** Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) и њен супстрат Akt важни су *down*-регулатори тирозин-киназа рецептора. PI3K/Akt сигнали имају важну улогу у пролиферацији, преживљавању и резистенцији на апоптозу, тако што Akt посредује у инхибицији про-апоптотичних протеина као што су BAD и каспаза-9. Штавише, он активира нуклеусни фактор транскрипције (NF)-κB који промовише преживљавање и резистентност на хемотерапију. Резистенца на апоптозу важан је фактор у биологији рака панкреаса. mTOR (*mammalian target of rapamycin*) још један је важан ефектор у PI3K/Akt сигналном путу и има централну улогу у ћелијском преживљавању и пролиферацији тако што врши модулацију ћелијског одговора на митотичке стимулусе и различите нутритивне факторе, нарочито аминокиселине. Дисрегулација PI3K/Akt пута могућа је на више нивоа. Показано је да је Akt2 ген активиран или амплифициран и у до 60% случајева карцинома панкреаса. Штавише, mTOR-S6K1 сигнални пут се чини да је конститутивно активиран и есенцијалан у пролиферацији ћелија рака панкреаса *in vitro*. Треба додати још да је тумор-супресор ген PTEN, чији протеински производи могу инхибирати m-TOR и антагониста је PI3K сигналног пута, често функционално инактиван код карцинома панкреаса. Тако су запажане следеће промене: метилација PTEN ген промотера, губитак протеинске експресије, редукција нивоа mRNA или губитак хетерозиготности обележених маркера. Stanger и сар.<sup>119</sup> су успели да добију мишеве код којих је PTEN ген специфично неутрализован у панкреасним ћелијама. Уочили су, пратећи ову групу животиња развој и појаву значајних абнормалности панкреаса, што је резултирало масовним обољевањем мишева већ за 2-3 месеца и честим леталним исходом у 6 месецу живота. Каснијом анализом, уочене су морфолошке промене ткива панкреаса у смислу замене готово целог ектокриног ткива дукталним структурама. У 2 од 14 животиња, уочена је малигна трансформација. Тако се може рећи да је прецизна и складна регулисаност PI3K пута, важна како за нормалан развој панкреаса тако и за превенцију развоја карцинома.<sup>115,118,120</sup>

**Тумор-супресорски генски путеви.** Карцином панкреаса је у високом проценту повезан са инактивацијом 3 тумор-супресорских гена: p16INK4A, TP53 и SMAD4/DPC4. Постојање једне функционалне копије у већини је случајева довољно за одржање функције тумор-супресорског гена што чини инактивацију обе копије неопходном за иницијацију карциногенезе. Инактивација тумор-супресорског гена одиграва се најчешће кроз интрагенску мутацију једног алела удружену са губитком другог алела мада се и хомозиготне делеције

такође могу јавити. Инактивација се такође може догодити промотер-посредованим супримирањем гена кроз ДНА метилацију.<sup>120</sup>

**P16INK4A/ретинобластома-протеин сигнални пут.** Кључни регулатори прогресије ћелијског циклуса укључују циклин и циклин-зависне киназе (CDKs). CDKs постају активне (киназа активност) кроз интеракцију са одговарајућим циклинима. У ћелијама код којих се индукује раст, важан рани догађај је интеракција циклина D са циклин-зависном киназом 4 (CDK4/CDK6). Циклин D-CDK4/CDK6 комплекс затим врши фосфорилацију ретинобластома-протеина (Rb) спречавајући формирање E2F-Rb комплекса. Ово ће резултирати транскрипцијом бројних E2F-регулисаних гена потребних за прелазак из G1 у S-фазу ћелијског циклуса. Продукт INK4A гена интерферира са овим процесом везујући се за CDK4/CDK6 и на тај начин спречава формирање активног циклин D-CDK/CDK6 комплекса. Инактивација pRb/p16 тумор-супресорског пута може се догодити кроз алтерацију pRb, CDK4, циклин-а D или p16INK4A, од чега је често довољан само један од догађаја за аберацију овог пута, мада је код карцинома панкреаса функционална инактивација INK4A далеко најчешћа. Аброгација p16ink4a функције, кроз мутацију, делецију или промотер хиперметилацију INK4A гена, присутна је у око 80-95% спорадичних карцинома панкреаса. p16 генски локус кодира још један тумор супресор, p19ARF који стабилизује p53, инхибирајући његову MDM-2-зависну протеолизу. Иако многи случајеви карцинома панкреаса показују губитак и INK4A и ARF транскрипта, евидентирани су и случајеви спорадичних мутација на p16 где је ARF поштеђен. Стога се да закључити да је и само губитак INK4A довољно снажан подстицај за развој карцинома панкреаса. Док се K-ras мутације појављују већ у раним прекурсорским лезијама, губитак p16INK4A уочен је у умерено узнапредовалим променама (PanIN2 и PanIN3). Aguirre и сар. недавно су описали ефекте комбиновања панкреас-специфичне експресије K-Ras, K-RasG12D и неутрализовања INK4A/ARF алела. Још у току трајања експеримента, K-RasG12D је сам довео до настанка PanIN-а. Сам INK4A/ARF алелски дефицит, није успео да изазове неопластичке лезије панкреаса. Заједно пак, ова комбинација резултирала је раним развојем PanIN лезија и рапидном прогресијом у инвазивни а потом и метастатски тумор. Аутори су из овога закључили да K-ras иницира настанак PanIN лезија а INK4A/ARF тумор-супресори спречавају конверзију ових промена у дуктални карцином.<sup>115,118,120,121</sup>



**p53.** TP53 је најчешће инактивирани тумор-супресор ген у туморима уопште, па и код карцинома панкреаса, где више од 50% случајева има мутацију овог гена. p53 је заправо фактор транскрипције који је активан у ћелијском одговору на различите врсте стреса као што су ирадијација, хипоксија, лековима узрокована генска оштећења и активација онкогена. Активиран, он модулира транскриптивни одговор доводећи до заустављања ћелијског циклуса или апоптозе.<sup>120</sup> Ове мутације су релативно касни догађај у карциногенези и одигравају се у унапредовалим стадијумима PanIN-a (PanIN2 и PanIN3). Губитак p53 тако вероватно доводи до изразите генске нестабилности која је типична за карцином. Овакав став подржан је и недавним експериментима који су спровели Hingorani и сар.<sup>122</sup> у којима су комбиновали истовремено експресију мутанта p53 и активирани K-rasG12D на мишевима. Као и код INK4A/ARF алелског дефицит, p53 у комбинацији са K-rasG12D довео је до метастатског карцинома панкреаса. Како примарни, тако и секундарни тумори код експерименталних животиња су показивали висок степен геномске нестабилности.

**TGF-бета/Smad4 сигнални пут.** TGF-бета је прототип читаве породице полипептидних фактора раста који утичу на низ биолошких процеса код нормалних и трансформисаних ћелија, као што су ћелијски раст, диференцијација, ангиогенеза и ћелијска инвазија. Различите врсте TGF-бета код сисара (TGF- бета 1, TGF- бета 2 и TGF- бета 3) иницирају читав низ интраћелијских догађаја интеракцијом са специфичним рецепторима TGF- бета тип I и тип II. Сигнали се даље преносе путем Smad-фамилије протеина који формирају хетеро-олигомерне Smad-комплексе транскриптивних фактора. Сада је јасно да TGF-бета посредовани ефекти супресије раста, чине једну тумор-супресорску осовину која укључује лиганд, рецепторе, преносиоце сигнала и њихове мете.<sup>118,120</sup> Прекомерна експресија сва 3 облика TGF- бета доказана је код карцинома панкреаса, док су неке студије пријавиле и прекомерну експресију TGF- бета рецептора.<sup>120</sup> Чини се да у некој инстанци ћелије рака губе способност одговора на супресивне ефекте TGF- бета. У прилог томе иде и опажање да су мутације Smad4 гена, који кодира важан медијатор у TGF-бета сигналном путу, такође честе код рака панкреаса па и чешће него код било ког другог карцинома. Прецизно говорећи, SMAD4/DPC4 локус на 18. хромозому који кодира Smad4, показује губитак хетерозиготности у око 90% карцинома панкреаса. У више од половине случајева, SMAD4/DPC4 је биалелски инактивиран као последица хомозиготне делеције или

мутације другог алела. Треба рећи да је ћелијски одговор на TGF-бета делимично, али не и у потпуности завистан од Smad4. Скорашња студија је показала да неутрализовање Смад4, чини ћелије рака резистентним на, TGF-бета индуковани, арест ћелијског циклуса и миграцију али не и на TGF-индуковану епително-мезенхимну трансформацију. То указује да губитак Smad4 поништава TGF-бета посредоване тумор-супресивне функције, док истовремено неке TGF-посредоване тумор-промовишуће функције оставља непромењеним. SMAD4/DPC4 инактивација се догађа у каснијем стадијуму развоја карцинома панкреаса и удружена је са краћим преживљавањем пацијената.<sup>118,120,123,124</sup>

Након свега наведеног јасно је да генетско и молекуларно истраживање карциногенезе панкреаса може допринети бољем разумевању биологије овог тумора са могућом индетнификацијом потенцијалне циљане терапије. Процес карциногенезе панкреаса је комплексан процес са великим бројем укључених механизма. На основу досадашњих истраживања у 80-95% карцинома панкреаса постоји мутација KRAS2 гена, а у 85-98% случајева постоје мутације, делеције или хиперметилације CDKN2 гена. У око 50% случајева присутне су мутације p53, а у око 55% њих има хомозиготну делецију или мутацију SMAD4 гена. Такође, познато је да су неке од ових мутација присутне и у неким преканцерозним стањима, али и у хроничном панкреатитису који може представљати ризик за појаву карцинома панкреаса. У око 30% случајева хроничног панкреатитиса може се наћи мутација p16, а у око 10% њих K-ras мутација. Према досадашњим доказима, иницијална алтерација повезана је са мутацијом KRAS2 гена и скраћењем теломера, након чега се догађа инактивација p16/CDKN2A. Завршни догађај је инактивација TP53 и SMAD4/DPC4. Ове мутације корелирају са појачаним развојем дисплазије и развојем дукталног аденокарцинома панкреаса. Упркос свему, специфична мутација повезана само са дукталним аденокарциномом панкреаса, а нити са осталим малигним туморима панкреаса до данас није пронађена, односно, специфични маркер дукталног аденокарцинома панкреаса до данас не постоји.

## 1.5 ПРЕКАНЦЕРОЗНЕ ЛЕЗИЈЕ ПАНКРЕАСА

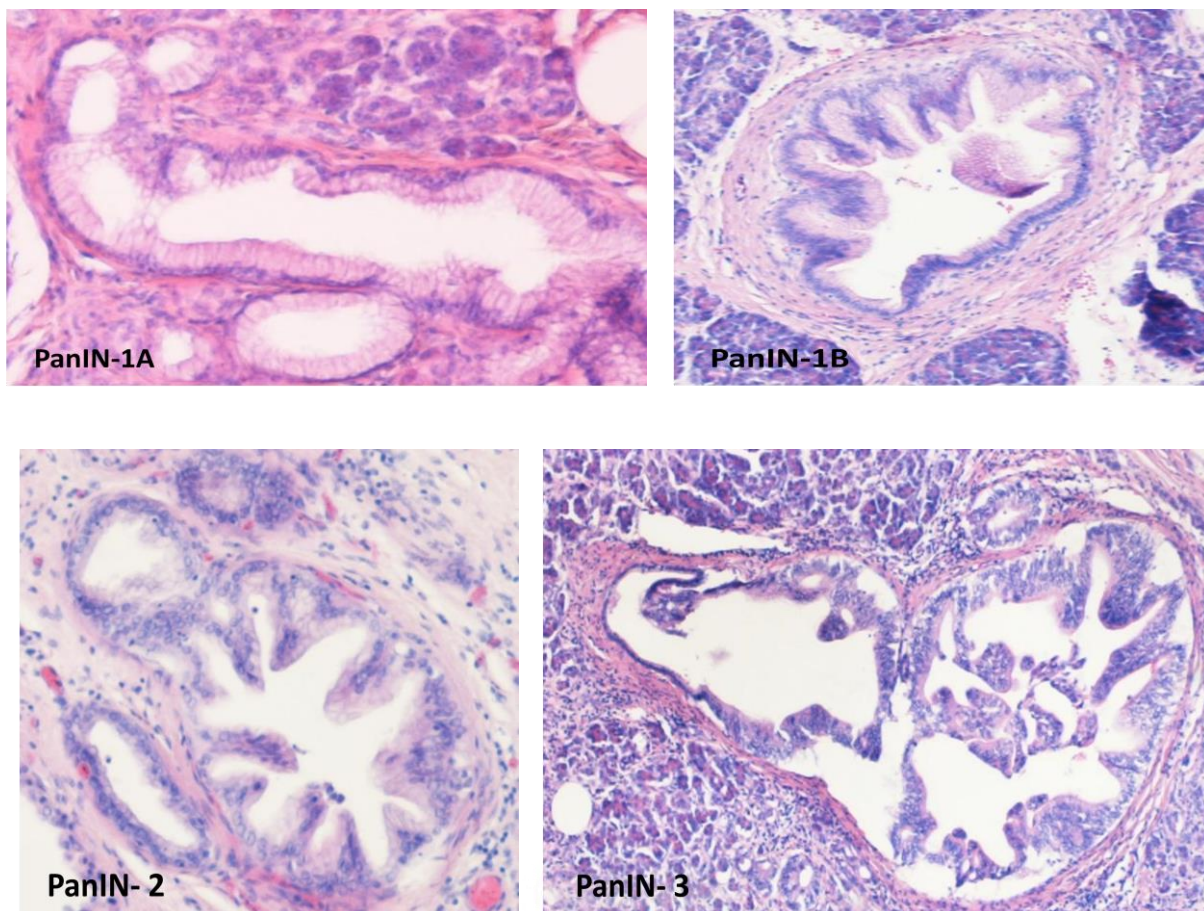
Описане су и постоји основна 3 типа преканцерозних, односно прекурсорних лезија дукталног аденокарцинома панкреаса. Ове лезије настају поступним, степенчастим процесом карциногенезе од неоплазије са благом до умереном дисплазијом до инвазивног карцинома. Преканцерозне лезије панкреаса обухватају: панкреасне интраепителне неоплазије (PanIN), интрадукталне папиларне муцинозне неоплазије (IPMN) и муцинозне цистичне неоплазије (MCN). Поред ова 3 типа неоплазија, неки аутори описују и четврти тип неоплазија као мултифокалне неопластичне прекурсорне лезије повезане са лобуларном атрофијом.<sup>125</sup> Ове промене су у ствари PanIN који су удружени са лобуларном атрофијом. Основна разлика између ова 3 типа преканцерозних лезија панкреаса је у визуализацији. IPMN и MCN могу да се докажу и виде морфолошким претрагама и макроскопски, док су PanIN-и неоплазије које се могу идентификовати само патохистолошким прегледом препарата.

### 1.5.1 Микроскопске преинвазивне неоплазије – панкреасне интраепителне неоплазије (PanIN)

Упркос томе да је карцином панкреаса болест коју карактерише веома лоше преживљавање, у последњих 10 година, генетским, патолошким и молекуларним истраживањима, постигнут је релативно значајан напредак у разумевању како етиологије, тако и биологије карцинома панкреаса и механизма којима од прекурсорних лезија настаје рани стадијум инвазивног тумора.

**Клиничке и патохистолошке карактеристике PanIN-а.** Сада се јасно зна да су раније описиване лезије као „хиперпластичне не-инвазивне“ у ствари панкреасне интраепителне неоплазије (PanIN). PanIN су лезије које су груписане у 3 степена на основу степена цитолошке и архитектонске атипичности (Слика 1.5).<sup>126,127,128</sup> PanIN-и иако нису једине преинвазивне лезије карцинома панкреаса, оне су најчешћи прекурсорни конвенционалног дукталног аденокарцинома панкреаса. Ове лезије налазе се у интерлобуларним дуктусима мањим од 5 мм у дијаметру.

**Слика 1.5.** Панкреасне интраепителне неоплазије (PanIN), патохистолошки препарати (хематоксилин еозин – HE)



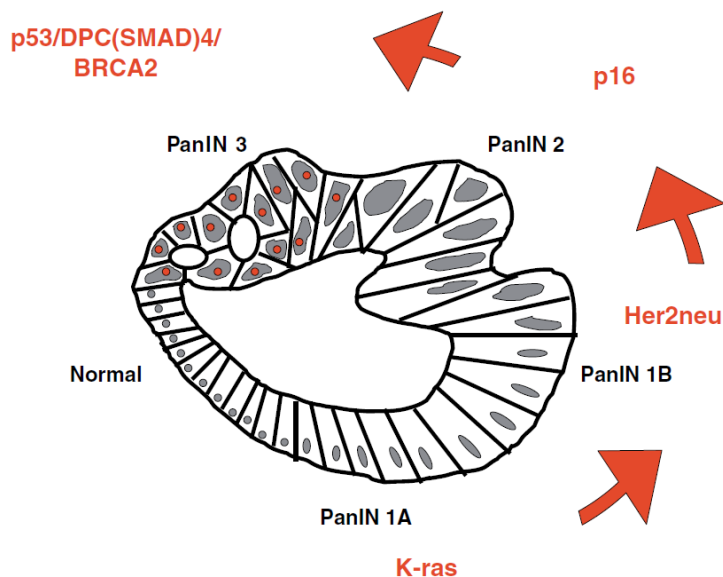
Материјал Клинике за општу хирургију ВМА

PanIN-1 лезије показују само минималну атипичност. Оне су подељене на 2 групе и то на PanIN-1A које су заравњене и PanIN-1B које имају папиларну компоненту. Губитак поларитета ћелија, налаза преклапања једара (nuclear crowding), лаки плеоморфизам једара, увећање ћелија и хиперхромазија присутни су у PanIN-2 лезијама. PanIN-3 лезије одликује тешка једарна атипичност, луминална некроза и манифестно бујање ћелија ка лумену дуктуса.<sup>127</sup> У литератури постоји довољно доказа да су PanIN лезије укључене у прогресиони модел карцинома панкреаса. PanIN-1 лезије могу се често наћи у ткиву нормалног панкреаса, за разлику од PanIN-2 лезија које се чешће у ткиву панкреаса који је неопластично измењен, или бар један његов део. Налаз PanIN-3 лезија је редак у ткиву панкреаса који није малигно измењен.<sup>129</sup> Укупна преваленција PanIN лезија повећава се са

годинама и PanIN-и нижег градуса могу се наћи у преко половиве пупулације старијих од 65 година. Повећана преваленција PanIN-a такође је присутна у хроничном панкреатитису. У једној студији Andea и сар. идентификовали су 63% присуства PanIN-a у у хроничном панкреатитису, насупротив 82% у панкреасном ткиву око дукталном аденокарцинома панкреаса и 28% код панкреаса који није оболео.<sup>130</sup> Такође, PanIN лезије могу бити присутне и непосредно уз периампуларне неоплазије, укључујући ампуларне аденоме и аденокарциноме, ацинарне карциноме панкреаса, добро диферентоване неоплазије ендокриног панкреаса, серозне цистаденоме и солидне псевдопапиларне неоплазије.<sup>131,132</sup>

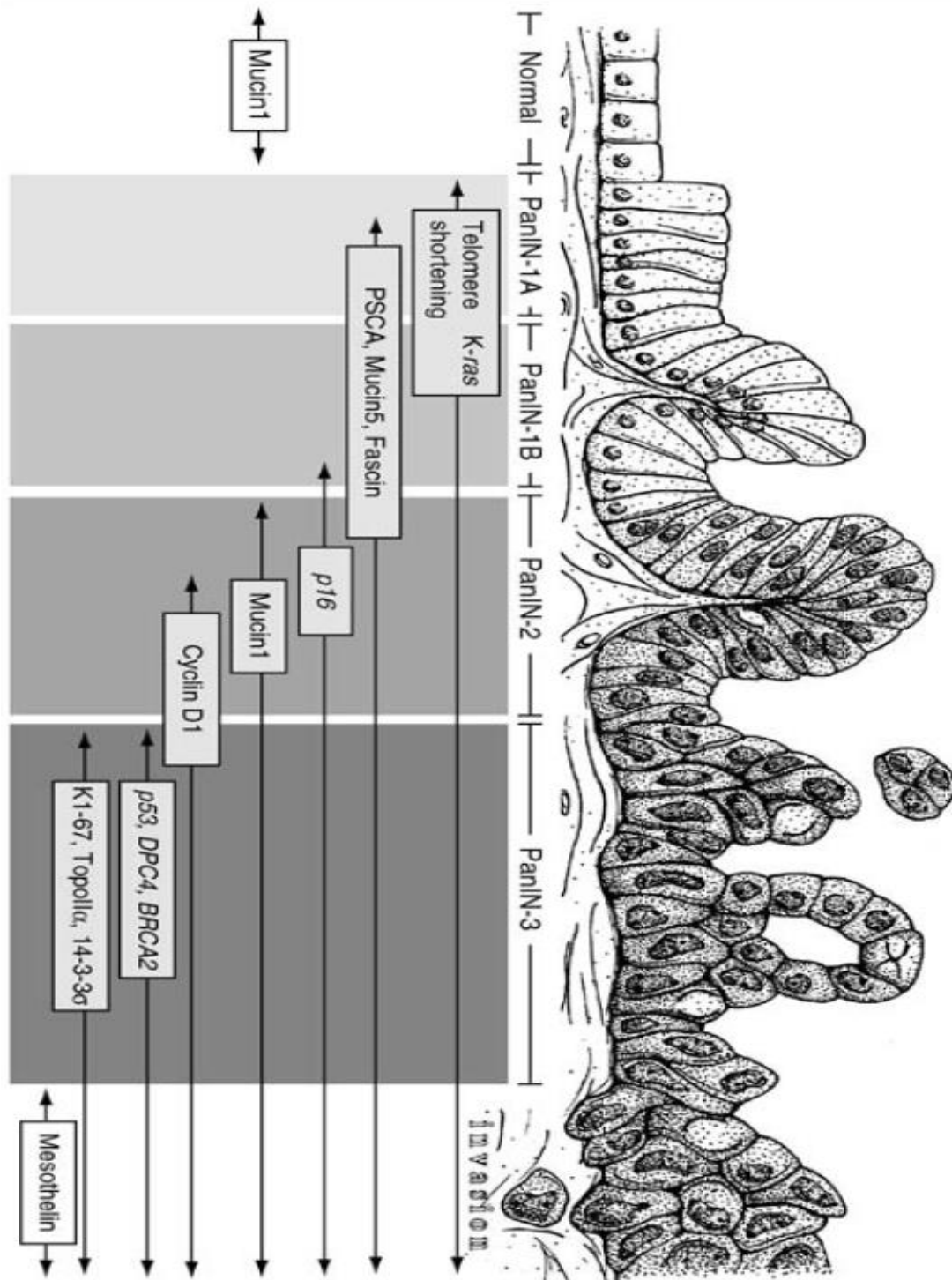
Претпоставља се да се настанак дукталног аденокарцинома панкреаса одвија преко постепене прогресије прекурсорних лезија. Овај процес карактерише настанак генетских алтерација, али ране промене које покрећу каскаду догађаја ка настанку карцинома панкреаса нису у потпуности познате. Промене у генетским аберацијама не догађају се насумично, него углавном у добро описаној секвенци раних и касних догађаја описаних у PanIN прогрессионом моделу (PanIN gram), (Шема 1.1 и 1.2).

**Шема 1.1.** Каскадни догађаји ка прогресији од нормалног дукталног епитела ка PanIN лезијама



**Преузето из:** Pancreatic cytopathology. Chhieng D, Stelow E ,eds. 2007 Springer Science & Business Media, LLC New York, USA

**Шема 1.2.** PanIN прогрессиони модел



**Преузето из:** Feldmann G, Maitra A: Molecular Pathology of Precursor Lesions of Pancreatic Cancer . In Pancreatic Cancer. Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese JL, Buchler MW (eds.). Springer Science+Business Media, LLC 2010 (USA), pp 120-35.

**Мутације онкогена у PanIN лезијама.** Као што је раније наглашено, постоји велики број активираних онкогена који су укључени у карциногенезу панкреаса. Активација ових онкогена углавном настаје због интрагенских мутација или копијом већег броја алтерираних гена. Најчешћа тачкаста мутација, уједно и активација онкогена, у карциному панкреаса али и у PanIN лезијама је у KRAS2 онкогену на хромозому 12p. Ово је уједно и једна од најранијих генетских алтерација у карциному панкреаса која је идентификована код више од 90% карцинома панкреаса.<sup>37,112</sup> У једној студији онкогена KRAS2 мутација нађена је у 36% PanIN-1A, 44% у PanIN-1B и у 87% случајева у PanIN-2, -3 лезијама, указујући на значајну улогу овог онкогена у иницијацији карцинома панкреаса.<sup>133</sup> Активирани KRAS2 доводи до конститутивне активације нисходних интрацелуларних сигналних каскада преко поремећаја активности унутрашње GTP-азне активности. Основне 3 регулаторне нисходне каскаде које су укључене у ово припадају Ras породици и обухватају RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT и RalGDS/Ral пут. Ras сигнални систем није задужен само за иницијацију карцинома панкреаса, него и за преживљавање самог насталог тумора.<sup>134,135</sup> Интересантно је да је у великом броју карцинома панкреаса могуће наћи више од једне врсте мутације у самом KRAS2 гену. Ово указује да је могућ настанак мултифокалних прекурсорних лезија у самом панкреасу, независно од лезије која може прогредирати ка инвазивној неоплазији, односно карциному.<sup>136</sup> Индиректна потврда за постојање PanIN лезија и могућношћу за настанак *de novo* карцинома панкреаса након радикалне операције је чешћа појава локалног рецидива у периоду праћења.<sup>137,138</sup> Генетске алтерације не дешавају се само у делу панкреаса око карцинома, већ у комплетном ткиву панкреаса, што указује да болесници чак и након радикалне интервенције због мањег карцинома панкреаса могу развити потпуно нови карцином панкреаса на месту које је удаљено од примарно оперисаног тумора.

**Мутације тумор супресорских гена у PanIN лезијама.** Најчешћа 3 мутирана, односно инактивирана, тумор супресорска гена у PanIN лезијама су CDKN2A/p16, TP53 и DPC4/SMAD4/MADH4. Ово су уједно у гени који остају инактивирани у великом броју карцинома панкреаса. CDKN2A/p16 ген на хромозому 9p21 кодира протеин који има улогу у критичним тачкама ћелијског циклуса. Овај протеин се везује за циклин зависне киназе CDK4 и CDK6, те инхибира везивање за циклин D1 и зауставља ћелијски циклус у G1 S фази.<sup>139</sup> CDKN2A/p16 ген је мутиран код скоро свих карцинома панкреаса. Губитак

експресије гена p16, који може бити посматран као сурогат маркер функције CDKN2A/p16 генског статуса, корелише са прогресијом PanIN лезија. Тако је губитак експресије овог гена нађен код 30% PanIN-1A и PanIN-1B лезија, 55% код PanIN-2 и 71% код PanIN-3 лезија.<sup>140</sup> Интересантно је да је учесталост инактивације CDKN2A/p16 тумор супресора много мања у PanIN лезијама које су удружене са хроничним панкреатитисом., што може да укаже на повезаност других генетских алтерација PanIN лезија са карциномом панкреаса.<sup>136</sup> Тумор супресорски ген TP53, који се налази на кратком краку 17. хромозома, кодира протеин p53 који има велики број улога у ћелији. Овај протеин регулише контролну тачку ћелијског циклуса у G1 и S фази, учествује у одржавању ћелијског мировања у G2/M фази и индукује апоптозу. Због тога, инактивација p53 у карциному панкреаса доводи до губитка контроле ћелијског броја и пролиферације, као и апоптозе. Скорашњим испитивањима указано је да губитак функције p53 доприноси геномској нестабилности код карцинома панкреаса. Такође, инактивација овог тумор супресора идентификована је код 50-75% карцинома панкреаса, док акумулација p53 у једрима ћелија PanIN-а је у корелацији са градусом ових лезија. Међутим, имунохистохемијским анализама верификована је значајна интрануклеарна акумулација p53 само у PanIN лезијама високог градуса, што може указивати да се мутација TP53 гена одвија у касним фазама вишестепене прогресионе каскаде карцинома панкреаса.<sup>141,142</sup> DPC4/SMAD4/MADH4 се налази на 18q хромозому и инактивиран је у приближно око 55% карцинома панкреаса.<sup>143</sup> Овај ген кодира протеин Smad4 који је укључен у сигналном путу трансформишућег фактора раста (TGF- $\beta$ ). Активацијом ове сигналне каскаде Smad4 се везује за Smad2/3 протеински комплекс који се транслоцира у једро где индукује транскрипцију одређених гена. Губитак Smad4 функције има за резултат смањивање инхибиције раста и неодговарајућу ћелијску транзицију из G1/S фазе ћелијског циклуса.<sup>144</sup> Губитак функције Smad4 протеина забележена је у око 35% PanIN-3 лезија, док је она очувана у ћелијама неизмењених дуктуса панкреаса и PanIN-1 и PanIN-2 лезијама. Због тога се предпоставља да се мутације у DPC4/SMAD4/MADH4 гену дешавају у каснијој фази карциногенезе панкреаса, као што је случај са TP53 геном.<sup>141,145</sup>

**Мутације ДНК репараторних гена у PanIN лезијама.** ДНК репараторни гени обухватају трећу врсту гена чија је функција поремећена у карциномима. Њихова функција није директно укључена у контролу ћелијског циклуса, раста и апоптози, већ учествују у



очувању интегритета ДНК.<sup>146</sup> Једна од најбоље проучених наследних генетских болести удружених са наследним муутацијама ДНК репараторних гена је Фанконијева анемија, која је такође повезана са карциногенезом панкреаса. Обзиром да су продукти мутираног гена у овој анемији укључени у систему репарације ДНК заједно са продуктом BRCA1/2 гена, овај систем има заједничко дејство у карциногенези. Међутим, веома су ретке стечене мутације BRCA2 на оба алела, тако да би се испољио потпун ефекат мутације овог гена неопходан је утицај додатне ноксе што се евентуално може очекивати углавном код особа са наследном BRCA2 мутацијом или пак наследном мутацијом неких од ДНК репараторних гена. Код болесника са наследном мутацијом BRCA2 гена, губитак функције овог гена на другом алелу само је идентификован у PanIN-3 лезијама. Ово указује да се ове мутације догађају тек у каснијим фазама карциногенезе панкреаса.<sup>136,146</sup>

**Геномска нестабилност и дужине теломера у PanIN лезијама.** Теломере представљају завршни део хромозома који садрже хексамере понављаних нуклеотида у секвенцама TTAGGG и одржавају хромозомску стабилност током ћелијског циклуса спречавајући фузију крајева хромозома. Током сваке ћелијске деобе теломере се физиолошки скраћују, што је разлог и старењу ћелија, ткива, органа и организма уопште. Скраћење дужине теломера је једна од најчешћих и најранијих молекуларних алтерација у PanIN лезијама. Значајно скраћење теломера у поређењу са нормалним ћелијама панкреасних дуктуса нађено је чак у више од 90% PanIN лезија, чак и оних нижег градуса.<sup>136</sup> Претпоставља се да је улога теломера у карциногенези панкреаса слична улози ДНК репараторних гена, са разликом да се промене у теломерама дешавају у раним фазама карциногенезе. Дисфункција теломера олакшава прогресивну акумулацију додатних хромозомских абнормалности што доводи до потпуног развоја малигног фенотипа. Губитак и/или абнормалност у теломерама, као и генетска нестабилност доказана је у готово свим случајевима карцинома панкреаса. Региони који су најчешће афицирани у PanIN лезијама налазе се на хромозомима 9p, 18q и 17p. Такође, што је већи градус PanIN-а учесталост губитка хетерозиготности (губитак једног алела) је све већи. Претпоставља се да је овај губитак први догађај у двострукој каскади која доводи до инактивације тумор супресорских гена.<sup>147,148</sup>

**Епигенетске алтерације у PanIN лезијама.** Најчешће епигенетске алтерације у карциному панкреаса али и у PanIN лезијама су метилације CpG секвенци са промоторима. Ове метилације доводе до транскрипционог утишавања регулаторних гена. Ове промене у малигним ћелијама су доказане у скоро свим малигнимима и доводе до убрзаног раста ћелија, доприносе инвазивношћу тумора и резистенцији на апоптозне факторе.<sup>149</sup> У релативно скоро објављеној студији Goggins и сар.<sup>150</sup> идентификовали су 8 гена са метилацијом (ST14, CDH3, CLDN5, LHX1, NPTX2, SARP2, SPARC, Reprimo) код 65 PanIN лезија. Аберантна хиперметилација налазила се у најмање једном од 8 генских локуса у 71% PanIN-а 1А, сугеришући на то да је аберантна метилација ДНК један од најранијих догађаја у карциногенези панкреаса. Поред тога, број хиперметилованих генских локуса био је значајно већи у PanIN-3 лезијама насупрот PanIN-1 и -2 лезија. Ово може да укаже на узрочну повезаност у прогресији нижег ка више градусу PanIN лезија. У другој студији идентификован је повећан степен метилације промоторних гена и то на следећи начин: пораст учесталости метилације генских локуса од нормалног дукталног епитела, преко епитела у инфламацији, PanIN-а од нижег ка вишем градусу и од PanIN-а до аденокарцинома.<sup>151</sup> У циљу дијагностике прекурсорних лезија карцинома панкреаса и самог карцинома у раним фазама охрабрујући резултати добијени су откривањем аберантно метилованих генских промотора у панкреасном соку. Детекција овога може бити специфичнија и сензитивнија за преканцерозе и карцином панкреаса него откривање мутираних или аберантно експресионираних гена.<sup>152</sup> Наиме, идентификација метилације TSLC1 гена (промотор) указује на постојање само PanIN лезија високог градуса, што може помоћи у идентификацији особа са високим ризиком за настанак карцинома панкреаса.

**Абнормалност транскрипције PanIN лезија.** Појавом и све широм распрострањеношћу техника профилисања генске експресије укључујући и серијску анализу експресије гена дошло се до значајно бољег разумевања генске експресије у карциному панкреаса. Откривен је огроман број гена чија је поремећена транскрипција и експресија у карциному панкреаса. У овом делу биће указани само они који имају директну повезаност са карциногенезом панкреаса преко PanIN лезија. Простата стем ћелијски антиген (PSCA) је прекомерно експримиран у више од 30% PanIN-1А и PanIN-1В, 40% код PanIN-2 и 60% код PanIN-3, указујући да је усходна регулација PSCA рани догађај у PanIN прогресионом моделу.<sup>141</sup> У две пилот студије показано је да прекомерна експресија овог

антигена може представљати потенцијално добар маркер за рано откривање карцинома панкреаса.<sup>153,154</sup> Интересантан пример прекомерне експресије гена које се огледају у поремећају транскрипције је мезотелин. Овај протеин је мембрански везујући протеин и има улогу у ћелијској адhezији. Његова прекомерна експресија идентификована је у 6% случајева код PanIN-1, 14% код PanIN-2 и 14% код PanIN-3 лезија, али у близу 100% случајева са инвазивним карциномом панкреаса. Ово сугерише да је поремећај експресије гена за овај протеин касна фаза у карциногенези панкреаса.<sup>141,155</sup> У студији Sutherland-а и сар.<sup>156</sup> нађена је прекомерна експресија, односно усходна регулација, неколико протеина који имају улогу у механизмима сигналног пута ретионичне киселине. Наиме, прекомерна HOXB2 експресија била је у корелацији са преживљавањем, могућношћу радикалне хируршке интервенције и стадијума болести код оболелих од карцинома панкреаса, у време постављања дијагнозе. Експресија овог гена идентификована је код 38% случајева карцинома панкреаса, у 8% хистолошки нормалних дуктуса, 4% код PanIN-1A, 15% код PanIN-1B, 30% код PanIN-2 и 25% код PanIN-3, сугеришући на повећање експресије током вишестепене карциногенезе панкреаса.

**Ћелијски циклус и абнормалност пролиферације у PanIN лезијама.** Слично ћелијама дукталног аденокарцинома панкреаса, ћелије PanIN лезија показују аберације у контролним тачкама ћелијског циклуса и пролиферацији. Док су PanIN-и ниског градуса са ниским степеном пролиферације, овај индекс се значајно повећава што је градус лезија већи. Процена пролиферације огледа се и Ki67/MIB 1 антигену. У једној студији нуклеарни Ki67/MIB 1 за PanIN-1A износио је 0.7%, за PanIN-1B 2.3%, 14.1% за PanIN-2 и 22% за PanIN-3 лезије, док је вредност за дуктални аденокарцином износила 37%. Повећање индекса Ki67/MIB 1 од PanIN лезија до карцинома панкреаса сигурно указује на повећање пролиферативне способности током вишестепеног процеса карциногенезе.<sup>157</sup> Циклин D1 укључен је у регулацији прогресије ћелијског циклуса као кофактор у фосфорилацији и инактивацији протеина ретонобластома (Rb). Експресија овог цикллина се повезује са лошијом прогнозом и смањеним преживљавањем оболелих од карцинома панкреаса. Показано је да је прекомерна експресија цикллина D1 догађај који се налази на средини или при крају вишестепене карциногенезе панкреаса. Повећана експресија нађена је код око 29% случајева са PanIN-2 лезијама, 57% код PanIN-3 лезија и преко 60-85% код дукталног аденокарцинома. Међутим, прекомерна експресија овог цикллина није идентификована код

PanIN-3 лезија.<sup>141,157</sup> p21<sup>WAF/CIP1</sup> има улогу инхибитора циклин зависне киназе и превенира фосфорилацију Rb. Прекомерна експресија p21<sup>WAF/CIP1</sup> представља рани догађај у карциногенези панкреаса и идентификована је у 16% случајева са PanIN-1A, 32% код PanIN-1B, 56% код PanIN-2 и преко 80% код PanIN-3 лезија.<sup>158</sup>

**Аберантна активација сигналних путева фактора раста у PanIN лезијама.** Активност циклооксигеназе 2 (COX 2) је усходно регулисана у карциному панкреаса, вероватно секундарно због активације сигналног пута преко једарног фактора капа В. Претпоставља се да овај механизам има улогу у ћелијској пролиферацији и туморској ангиогенези. У PanIN-има COX 2 има значајно већу активност.<sup>136</sup> Наиме, забележено је да је повећана експресија COX 2 значајно већа у PanIN-2 и PanIN-3 насупрот PanIN-1 лезијама. Такође, експресија је већа у PanIN-1 насупрот њене вредности у нормалним дуктусима. Као закључак неких студија наводи се и могући превентивни ефекат инхибитора COX за настанак карцинома, али за карцином панкреаса овај ефекат је контроверзан.<sup>159,160</sup> Чланови породице матриксне металопроотеиназе (MMP), цинк зависних екстраћелијских протеиназа, укључени су у процесима ћелијске инвазије и метастазирања код карцинома панкреаса, али и у другим карциномама, нарочито у процесима епително-мезенхимне трансформације.<sup>161</sup> Прекомерна експресија MMP 7 забележена је у већини случајева карцинома панкреаса, али и више од 50% повећана у односу на нормалне вредности у PanIN лезијама нижег градуса.<sup>162</sup> Активатор уринарног плазминогена (uPA) индукује конверзију плазминогена у плазмин који са своје стране активира прекурсоре MMP. Поред тога, uPA индукује усходну регулацију различитих сигналних молекула, као што су фибробластни фактор раста 2 (FGF-2) и ангиостатин. У једној студији нађене су повећане концентрације uPA у већини узорака карцинома панкреаса, али и у 19/27 PanIN-2 и 12/27 PanIN-3 лезија.<sup>163</sup> Несумњиво је да су многи сигнални путеви фактора раста поремећени, односно прекомерно експримирани, у карциному панкреаса, али у досадашњим, како експерименталним, тако и клиничким истраживањима инхибиција било којих од ових путева није дала значајне резултате. Промене у овим каскадама вероватно се дешавају у каснијим фазама карциногенезе панкреаса.<sup>136</sup>

**Аберантна активација ембрионалних сигналних путева у PanIN лезијама.** Постоји велики број ембрионалних сигналних путева који су укључени у карциногенезу панкреаса,

који су значајн предмет истраживања последњих 5-10 година. Неки од најбоље проучених су Hedgehog, Notch и Wnt сигнални пут. Они су обично инактивни у ткиву нормалног адултног панкреаса, али су аберантно реактивирани како у многим карциномима, тако и у карциному панкреаса.<sup>164</sup> Ова открића су посебно важна и интересантна, јер ови сигнални путеви учествују у одржавању и преживљавању специфичне субпопулације канцерских ћелија које имају способност независне и појачане иницијације тумора. Ове ћелије означене су карциномске стем, односно матичне канцер ћелије. Недавно, од стране више аутора, истражене су фенотипске карактеристике стем ћелија карцинома панкреаса. Simeone и сар.<sup>165</sup> открили су популацију ћелија у карциному панкреаса које су CD44, CD24 и ESA позитивне и чине укупно 1% ћелија карцинома панкреаса. Ове ћелије су биле значајно веће са више од 100 пута већим туморгеним потенцијалом код имунодефицијентних мишева за разлику од обичних ћелија дукталног аденокарцинома панкреаса. У овој ћелијској популацији забележена је приближно 10 пута већа активност Hedgehog ligand sonic hedgehog (Shh) сигналног пута на супрот обичним карциномским ћелијама. С друге стране Feldmann и сар.<sup>166,167</sup> инхибирањем Hedgehog сигналног пута значајно су умањили иницијацију и метастазирање карцинома панкреаса у ортотопичним ксенографт *in vivo* и *in vitro* моделима. Сматра се да се реактивација Hedgehog сигналног пута догађа у раним фазама карциногенезе, јер је повећана експресија Shh забележена у PanIN-1 лезијама, али не у дукталним ћелијама нормалног ткива панкреаса.<sup>168</sup> Поред овог сигналног пута, повећана је експресија Notch сигналног пута како код мишијих и хуманих PanIN-а, тако и у карциному панкреаса. Тако је активирајући Notch лиганд Jagged 1 прекомерно експримиран у PanIN-1 и -2.<sup>169</sup> Активација Wnt сигналног пута забележена је у великом броју карцинома. Међутим, сматра се да је ова хиперактивација последица интрагенских мутација у каснијим фазама карциногенезе, али и активација посредована повећаном продукцијом одређених лиганда од стране самих малигних ћелија. У карциному панкреаса улога овог сигналног пута није позната у потпуности, његова повећана експресија је неконклузивна, али је забележена прекомерна експресија катенина, који је сурогат маркер Wnt сигналног пута, у PanIN-2 и -3 лезијама.<sup>170,171</sup>

Иако је генерално прихваћена претпоставка да дуктални аденокарцином панкреаса настаје вишестепеним процесом карциногенезе преко PanIN лезија, није познато зашто неки карциноми панкреаса имају бржи природни ток, агресивније се понашају и раније

метастазирају. Поред тога, непозната је чињеница зашто неки болесници сличних демографских карактеристика имају карцином панкреаса веома малих димензија у време постављања дијагнозе а већ имају евидентне метастатске промене у јетри, док се код других са карциномом панкреаса већих димензија ове промене дешавају касније. Такође, није разјашњено због чега су неки карциноми панкреаса осетљивији на зрачну и/или хемио терапију, а други не.<sup>136</sup> Због тога, потребна су додатна генетска испитивања PanIN лезија и карцинома панкреаса, као и проналажења доступних маркера који ће указати на постојање PanIN у ткиву панкреаса без карцинома. На тај начин могуће је боље разумевање еволуције PanIN лезија у карцином и евентуално класификовање дукталног аденокарцинома панкреаса на основу механизма настанка и биолошког понашања.

### 1.5.2 Макроскопске преинвазивне неоплазије

За разлику од PanIN лезија које су најчешће преканцерозне лезије панкреаса, интрадукталне папиларне муцинозне неоплазије (IPMN) и муцинозне цистичне неоплазије (MCN) су много ређе. Поред тога, IPMN и MCN су макроскопски видљиве промене у панкреасу, стога се могу детектовати радиолошким дијагностичким методама. Такође, за разлику од PanIN лезија, IPMN и MCN су много боље проучена преканцерозна стања панкреаса, укључујући њихов настанак, раст, биолошко понашање, природни ток и карциногенезу. Разлог овоме лежи само у чињеници голим око видљивих морфолошких промена у ткиву панкреаса.

#### 1.5.2.1 Интрадукталне папиларне муцинозне неоплазије (IPMN)

Интрадукталне папиларне муцинозне неоплазије (IPMN) су макроскопски видљиви муцин-продукујући епителни тумори панкреаса. Ови тумори расту углавном унутар главног панкреасног вода панкреаса, најчешће у глави панкреаса, али се могу наћи у врату, телу и репу панкреаса. Папиларне су грађе и макроскопски цистичног изгледа. Многи од њих секретују муцин у таквој количини да узрокују енормну дилатацију главног панкреасног вода, што је морфолошки видљиво на радиолошким процедурама облика цистичног радиографског приказа. Секреција муцина је таква да се он цеди кроз отвор

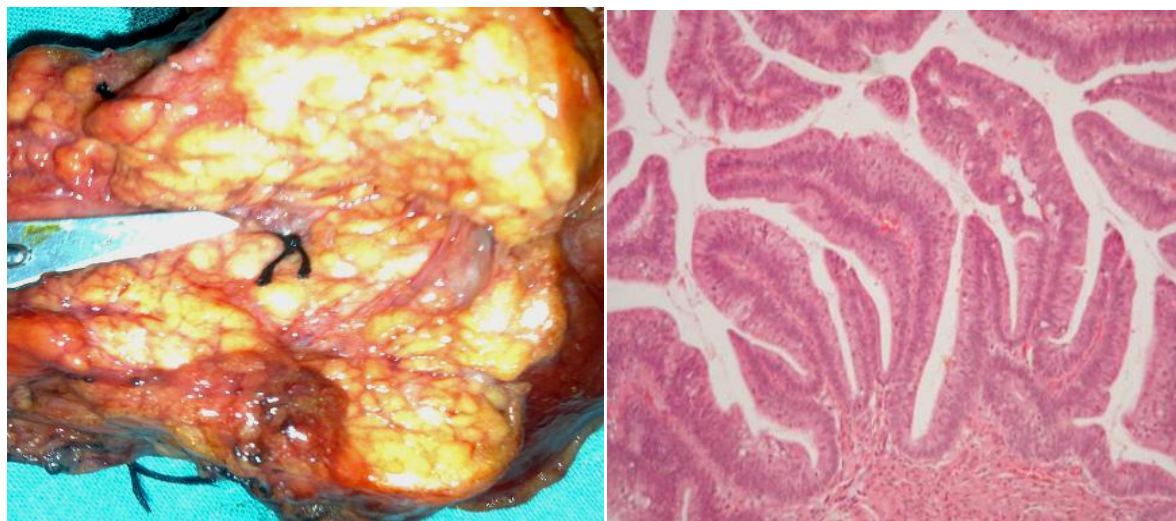
Ватерове папиле, што се може доказати ендоскопским узорковањем и анализом добијене течности.

**Клиничке карактеристике IPMN.** Ове панкреасне неоплазије се чешће јављају код мушкарца у незнатном проценту, најчешће у 65. години живота. Особе код којих се дијагностикује IPMN са умереним степеном дисплазије, обично су неколико година млађи у односу на особе са IPMN повезаним инвазивним карциномом панкреаса (63 насупрот 68 година).<sup>172,173</sup> Болесници са IPMN могу имати болове у абдомену, хронични обструктивни панкреатитис, мучнину, повраћање, стеатореју, дијабетес, губитак на тежини, жутицу и болове у леђима. Већина болесника има уназад тегобе више месеци, чак и година, пре постављања дијагнозе. Ово може представљати терапијски прозор када постоји могућност откривања и оперативног лечења ових промена када оне још не показују знаке инвазивности и потенцијално су излечиве. Најчешћи скенерски налаз обухвата дилатацију главног панкреасног вода или дилатацију бочних грана панкреасног вода због већег броја цистичних формација у њима.<sup>174</sup> Као што је наведено, приликом ендоскопије може се уочити истицање муцина из Ватерове папиле. Током ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије (ERCP) може се видети дилатација панкреасног вода са дефектима у пуњењу контраста, а због постојања чепова муцина унутар дуктуса или због самих папиларних проминенција у дуктусима.<sup>136</sup>

**Патохистолошке карактеристике IPMN.** Као што је речено, IPMN су цистичне епителне лезије главног панкреасног канала или његових бочних грана које карактеришу папиларне пролиферације и производња муцина. Основна класификација ових лезија базира се на основу степена дисплазије и то оне са ниским, средњим и високим степеном. У подтип IPMN са високим степеном дисплазије спада и инвазивни карцином. Поред ове поделе, постоји веома важна подела базирана на анатомској локализацији: IPMN главног канала (main-duct IPMN (MD-IPMN)); IPMN бочних дуктуса (branch duct IPMN (BD-IPMN)) и мешани тип IPMN (mixed type IPMN (mixed IPMN)) (Слика 1.8). Ова последња група обухвата промене које се налазе у главном и бочним каналима изводног система панкреаса. Надаље, подела IPMN-а може се извршити и на основу хистолошких и имунохистохемијских анализа базираних на MUC експресији и позитивношћу CDX-2 интестиналног маркера.<sup>175,176</sup> У зависности од величине, локализације, раста и других

клиничких параметара везаних за ове лезије недавно су постављени критеријуми за праћење или ресекцију ових промена. Критеријуми су дефинисани ревизијом Фукока водича из 2012. године.<sup>176</sup>

**Слика 1.8.** Макроскопске и патохистолошке карактеристике IPMN



Материјал Клинике за општу хирургију ВМА. На првој слици се види mixed type IPMN са променама у главном панкреасном воду, аксесорном панкреасном воду али и у бочним каналима-притокама оба вода. На другој слици је патохистолошка карактеристика IPMN-а, хематоксилин еозин - HE техника

#### 1.5.2.2 Муцинозне цистичне неоплазије (MCN)

MCN су цистичне лезије панкреаса које су карактеристичне по продукцији веће количине муцина за разлику од IPMN, као и присуством „ovarian type“ стромом. Унутрашњи епителни омотач чине цилиндричне ћелије које могу показивати различит степен дисплазије, на основу чега је и извршена основна подела ових лезија панкреаса (ниског, средњег и високог степена). MCN се скоро увек приказују као солитарне лезије панкреаса и то најчешће у телу и репу. Чешће се јављају код особа млађе животне доби, чешће су код жена и обично представљају инцидентални налаз. Могу се доказати радиолошким процедурама, као и карактеристичним високим нивоима туморског маркера СЕА у садржају цисте. Основна разлика између њих и IPMN-а је одсуство комуникације са



изводним системом панкреаса. У зависности од величине промене јављају се неспецифични клинички симптоми и знаци, као што су мучнина, болови у леђима и лопатицама као и повраћање, док је секреторна функција и функција ендокриног панкреаса углавном очувана.<sup>177,178,179,180</sup> Иако молекуларне и генетске карактеристике ових лезија нису тако добро познате као што су код других прекурсорних лезија панкреаса, пре свега због ниске инциденције, идентификоване су мутације у KRAS, p16/CKDN2A, p53 и SMAD4 у просеку од око  $16 \pm 7.6$  мутација за сваки MCN у поређењу са 27 мутација у IPMN.<sup>178</sup> За разлику од IPMN, GNAS мутације нису идентификоване. У просеку око 3.9% до 30% MCN прогредираће у инвазивни карцином, најчешће дуктални аденокарцином, те се у случају постојања ових лезија препоручује хируршко лечење.<sup>179,180</sup>

## 1.6 ПАТОХИСТОЛОГИЈА ДУКТАЛНОГ АДЕНОКАРЦИНОМА ПАНКРЕАСА

### 1.6.1 Патохистолошки изглед

Дуктални аденокарцином панкреаса, као што је наведено, чини више од 90% свих карцинома панкреаса, при чему се мора узети у обзир евентуално постојање периампуларних и ампуларних карцинома као диференцијална дијагноза. Основна разлика између њих је постојање малих лезија и накупине ћелија у ампуларном региону, као и „преинвазивне“ аденоматозне формације у ампуларном региону са карактеристикама интестиналног типа карцинома.<sup>181,182</sup> Нарочито је важна диференцијална дијагноза између муцинозних-цистичних тумора и интрадукталних папиларних тумора, јер они показују другачије биолошко понашање и имају бољу прогнозу за разлику од дукталног аденокарцинома. Међутим, „цистична“ варијанта дукталног аденокарцинома може имитирати претходне две варијанте због дегенеративних промена у самом тумору или ектатичних промена дукталног система. Генерално PDAC су солидни, нејасно ограничени тумори, тврди, жућкасто-беличасти до сиви, који су обично дијаметра од око 2 до 5 цм (Слика). Крварење, некроза, цистичне промене у тумору или панпанкреасни карцином нису уобичајени. У ретким случајевима, дуктални аденокарцином може настати из хетеротопичног панкреасног ткива. Већина PDAC су умерено диферентовани карциноми састављени од тубуларних и дуктусима-сличних структура формираних од мукус-продукујућих цилиндричних ћелија, смештених у изразито дезмопластичну строму.

Неопластичке тубуларне структуре ограничене су једним слојем ћелија које варирају у својој висини и повремено показују папиларне пројекције. Понекад тумор показује и друге морфолошке облике као што су сунђерасто-жлездани изглед, крупно-дуктални изглед, микропапиларне структуре или светло-ћелијски фенотип. Неопластичке glandуларне структуре инфилтришу и инвадирају околно панкреасно ткиво и раст тумора је по правилу удружен са изразитом дезмопластичком реакцијом. Код умерених и слабо диферентованих PDAC, хистолошки изглед добија карактеристике ирегуларности са тешко препознатљивим glandуларним структурама и смањеном продукцијом мукуса. У време постављања дијагнозе, тумор је ретко ограничен на панкреас. Инвазија перипанкреасног масног ткива и перинеурална инвазија је готово правило. Због опструкције дукталног система, узроковане туморским растом, често се хистолошки може наћи и мање или више изражен хронични панкреатитис у перитуморском панкреасном ткиву или чак и у целој преосталој жлезди. Дуктуси средње величине, перитуморског ткива панкреаса, често показују муцинозну хипертрофију дукталног епитела и то у комбинацији са папиларном хиперплазијом. Ове промене нису тумор специфичне, али се чешће јављају удружене са PDAC него изоловано.<sup>126,130</sup> Веома важан и независан прогностички фактор PDAC је хистолошки градус тумора који се региструје на основу критеријума Светске здравствене организације (WHO), (Табела 1.1).<sup>126</sup>

**Табела 1.1.** Хистолошки градус PDAC по критеријума WHO

Градус	Жлездана диференцијација	продукција муцина	Митозе (на 10 HPF )	Изглед једара
1	Добро диферентован	Интензивна	≤5	Мали полиморфазам, поларна расподела
2	Умерено диферентоване структуре сличне дуктусима и тубуларне жлезде	Ирегуларна	6-10	Умерен полиморфизам
3	Слабо диферентоване жлезде, мукоепидермоидне и плеоморфне структуре	Одсутна	>10	Изражен полиморфизам и повећане димензије

**Модификовано из:** Klöppel G, Hruban RH, Longnecker DS, et al. Ductal adenocarcinomas of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. WHO Classification of Tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000, pp. 221–30.

Карактеристика патохистолошког изгледа PDAC зависи пре свега од степена диференцијације тумора. Тако је степен изгледа жлезданих структура је пропорционалан са степеном диференцијације, те рангира од добро формираних жлезданих структура са инфилтрацијом појединих ћелијских низова до солидних накупина ћелија код слабо диферентованог тумора. Код добро диферентованих PDAC начин раста и цитолошки изглед може личити на бенигну промену, слично променама које се могу видети у хроничном панкреатитису. Ово је један од разлога због чега се некада PDAC може протумачити као хронични панкреатитис на *ex tempore* прегледу узорка панкреаса.<sup>183</sup> Међутим, код добро диферентованог PDAC малигне жлездане формације замењују нормалну лобуларну структуру ацинуса са насумичном организацијом тубулуса, али на малом увећању лобуларни изглед је углавном очуван код хроничног панкреатитиса за разлику од добро диферентованог PDAC. Основна разлика између хроничног панкреатитиса и добро диферентованог PDAC и сигурно постављање праве дијагнозе PDAC може се утврдити на основу мутације – губитка SMAD4 (DPC4) и мутације TP53 код PDAC, што није присутно у хроничном панкреатитису.<sup>184</sup> Хистолошке варијанте PDAC су добро описане, дефинисане и обухваћене класификацијом WHO из 2000. године.<sup>126</sup> Оне обухватају аденосквамозни карцином, недиферентовани (анапластични) карцином, недиферентовани карцином ћелија типа остеокласта, муцинозни не-цистични карцином, карцином ћелија типа „прстена печатњака“ (signet-ring cell carcinoma), тумор циновских ћелија типа остеокласта (osteoclast-like giant-cell tumor) и мешовити дуктални/ендокрини карцином. PDAC је изузетно инвазивни тумор који расте унутар и дуж панкреасних дуктуса, а у неким случајевима подсећа на PanIN-е. Поред готово сталне перинеуралне инвазије и инвазије перипанкреасног масног ткива, лимфатична и васкуларна инвазија је такође чест налаз код PDAC. Неретко постоји и инвазија холедохуса, зида дуоденума и Ватерове папиле, па чак и у случајевима када је димензија тумора мала.<sup>183,184</sup>

#### 1.6.2 Имунохистологија и генетика

Најважнији, иако не специфични, маркери који се могу користити за диференцијалну дијагнозу PDAC су цитокератини 7, 8, 18 и 19 (до извесне мере и цитокератин 20), СЕА и MUC1.<sup>185,186</sup> С друге стране, тумори обично не показују позитивна

бојења на антитела против MUC2, панкреасне ензиме (трипсин) и неуроендокрине маркере. Као што је већ речено, код већине PDAC је присутна активирајућа мутација K-Ras онкогена и инактивирајућа мутација CDKN2S/p16 тумор-супресорског гена. Приближно 50-60% случајева има и инактивишућу мутацију p53 тумор-супресорског гена и smad4/dpc4. Међу бројним факторима раста и њиховим рецепторима за које се зна да су експримирани код PDAC-а су EGF са својом митогеном активношћу и HER2/neu (c-erbB2) који је преносник фактором раста, иницираних сигнала. Оба фактора су често експримирана у дукталних аденокарцинома. Фактор ангиогенезе VEGF (*vascular endothelial growth factor*) је понекад такође експримиран код PDAC.<sup>183</sup> Често се могу детектовати и неспецифични маркери као што су СА 19.9, СЕА, СА 125 и DUPAN-2. Од наведених СА 19.9 и СЕА су тумор-удружени гликопротеини који нису експримирани у ћелијама нормалних дуктуса, али постоје како у прекурсорским лезијама, тако и у PDAC.

### 1.6.3 Туморска строма PDAC

Последњих неколико година све је већи број истраживања која су усмерена на биологију строме PDAC насупрот ранијих која су била везана за паренхим овог тумора. Разлог овоме је чињеница да тумори са идентичним мутацијама имају различиту структуру строме, а степен стромалне реакције може указати на агресивнији фенотип PDAC.<sup>187,188,189</sup> Заправо, једна од битних хистолошких карактеристика PDAC је изражена дезмопластична реакција. Строма PDAC обухвата више од 90% укупне запремине самог тумора. Значај строме PDAC не огледа се само у интеракцијама између малигнух и ћелија строме преко великог броја сигналних путева, него и у чињеници да њена структура утиче на ефекат хемиотерапије. Малигне ћелије и сама строма PDAC одговорни су за високи леталитет и генерално терапијску резистенцију.<sup>190</sup> Епидемиолошким и хистолошким анализама дошло се до закључка да строма PDAC има веома важну улогу у промоцији карциногенезе, расту и прогресији овог тумора. Hwang и сар. су први идентификовали и изоловали хумане панкреасне звездасте ћелије из узорака PDAC.<sup>191</sup> Нешто касније доказано је да су ове ћелије пандам Ито ћелијама у јетри и да имају улогу не само у запаљенским болстима него и у настанку малигнома панкреаса, пре свега PDAC. Панкреасне стелатне ћелије, преко низа сигналних путева и интеракција са дукталним и ацинусним системом панкреаса, повећавају панкреасну туморску ћелијску пролиферацију, миграцију, инвазију и

колонијацију. Такође, показано је да инокулација звездастих ћелија у медијум са паренхимским ћелијама PDAC доводи до смањења осетљивости тумора на гемцитабин и зрачну терапију. Убризгавањем панкреасних туморских ћелија и звездастих ћелија у ортотопични модел PDAC доводи до повећања тумора, чешћег метастазирања и веће инциденције примарног тумора, а у директно повезаности са бројем убризганих звездастих ћелија.<sup>190,191</sup> Иако је модел прогресије PanIN-PDAC доказан генетским анализама и молекуларним испитивањима,<sup>148,192</sup> није јасно због чега се неки PDAC понашају више агресивно а други не. Постоје претпоставке да би разлог овога мога бити у самој строми тумора и интеракцијама између ње и туморских ћелија.<sup>193</sup> Резултати испитивања ових интеракција у процесу карциногенезе панкреаса несумњиво ће поставити темеље другачијег вида фармакотерапије оболелих од PDAC.

## 1.7 КЛИНИЧКА ПРОЦЕНА, ДИЈАГНОЗА И СТЕЈДИНГ КАРЦИНОМА ПАНКРЕАСА

Оболели од PDAC генерално се могу сврстати у три групе: 1) болесници са удаљеном метастатском болешћу (јетра, перитонеум, удаљени лимфни нодуси и други органи), 2) болесници са локално узнапредовалом болешћу што готово искључује могућност куративне ресекције и 3) болесници са „малим“ интрапанкреасним тумором и без метастаза у лимфним нодусима који су кандидати за излечење. Да би се одабрала адекватна терапија и оптималан третман за сваког оболелог, индивидуални приступ је неопходан, али уз поштовање и придржавање јасно дефинисаних протокола у начину постављања дијагнозе. Стејдинг системи такође пружају стандардизовани метод за поређење исхода између сличних група болесника, али, пре свега, пружају увид у стање болести. Они омогућавају одговарајућу категоризацију болесника за клиничке студије и најважније од свега, дају важне информације о прогнози и току болести. Ово се постиже читавим низом дијагностичких, интервентних и терапеутских процедура као што су: физикални преглед, лабораторијске и радиографске анализе, лапароскопске, а некад и отворене хируршке процедуре.

### 1.7.1 Анамнеза и физикални преглед болесника

У време постављања дијагнозе ктерус и/или бол присутни су код око 90% оболелих од PDAC.<sup>5,6</sup> Ови симптоми удружени са губитком телесне тежине, анорексијом и мучнином са или без повраћања. Обзиром да је већина ових тумора локализована у глави панкреаса у близини дисталног холедоха и ампуле, они обично раније постају симптоматски, за разлику од тумора који се јављају у телу и репу панкреаса. Карциноми дисталног панкреаса не узрокују иктерус све док не метастазирају и могу остати асимптоматски до узнапредовалог стадијума болести. Бол у трбуху а веома често у леђима може и не мора бити присутан у раној фази болести. Међутим, не треба га сматрати знаком нересектабилности. Ипак, овај симптом је означен као независни предиктор раног морталитета.<sup>194</sup> Појава дијабетеса или акутни панкреатитис могу пратити карцином панкреаса.<sup>50,51,195</sup> Још један мање чест симптом је стеатореја. У физикалном налазу, у раном стадијуму болести, изузев палпабилне жучне кесе (Courvoisier-ов знак), остали налаз је најчешће потпуно неупадљив и неспецифичан. Налази типични за узнапредовалу фазу болести укључују кахексију, асцитес, леву супраклавикуларну лимфаденопатију, палпабилну абдоминалну масу или јетру и миграторни тромбофлебитис (Trousseau-ов знак).<sup>6</sup>

### 1.7.2 Лабораторијски налази

Повишене вредности серумског билирубина и алкалне фосфатазе у комбинацији са неким од горе поменутих симптома, треба да побуде сумњу на постојање карцинома панкреаса. СА 19-9 (карбохидратни антиген 19-9) је једини, лако доступни маркер, који доприноси преоперативном стејџингу. Овај туморски маркер испитиван је у великом броју студија и његове вредности могу да помогну у процени преживљавања након хируршке интервенције, појаву локалног рецидива или дисеминацију болести.<sup>196</sup> Студије су показале да болесници код којих је СА 19-9 значајно повишен у време постављања дијагнозе PDAC имају значајно мање преживљавање за разлику од болесника код којих је овај маркер у референтним вредностима.<sup>197,198</sup> Поред овога, преоперативним одређивањем вредности овог туморског маркера може се извршити процена ризика за настанак рецидива болести након хируршке ресекције, као и помоћни параметар у избору иницијалне терапије.<sup>199</sup> Серумске вредности СА 19-9 које су испитиване у студијама у процени ресектабилности,

појаве рецидива или метастаза примарног тумора крећу се од 100 до 600 U/mL, са различитом сензитивношћу и специфичношћу у проценама. У сваком случају, сматра се да вредности преко 600 U/mL вероватно указују на нересектабилни тумор, али као самостални параметар у оваквој процени не може се користити.<sup>196,197,200</sup> Одређивање овог тумор маркера у комбинацији са другим дијагностичким процедурама може допринети бољој преоперативној процени уз евентуално проналажење сензитивног скоринг система за PDAC. Ограничења овог маркера, као што су ниска специфичност, недостатак експресије у око 7-10% опште популације, повишене вредности које се могу видети код хроничног панкреатитиса и иктеричних пацијената са немалигном опструкцијом жучног вода те цирозе јетре, лимитирају његове могућности у откривању PDAC. CEA (карциноембрионални антиген) није специфични туморски маркер за PDAC и повишен је код готово свих тумора гастроинтестиналног тракта. Због ниске специфичности и сензитивности, испод 50%, нема значаја у диференцијалној дијагнози карцинома панкреаса.<sup>5,6,201</sup> Узорковање и анализа дуоденалног сока или FNA аспирата на мутације K-Ras гена, може омогућити детекцију раног карцинома, обзиром да је ова мутација присутна у великом броју случајева карцинома панкреаса. Треба рећи да нормалне вредности K-Ras могу бити присутне у око 15% случајева са PDAC. Читава палета других туморских маркера као што су CA 125, CA 494, CA 242, CA 50, SPAN-1, DUPAN2 су описани у покушају дијагностиковања PDAC.<sup>136,183,184,185,186</sup> Иако су неки од њих обећавајући, одређивање већине није лако изводљиво и у поређењу са CA 19-9 нису довољно испитани. За сада не постоји довољно сензитиван ни специфичан серумски маркер који би се могао са великом поузданошћу користити за рано откривање карцинома панкреаса.<sup>202</sup>

### 1.7.3 Радиолошке процедуре

Значајан напредак који је остварен на пољу имиџинг технологија унапредио је могућности евалуације стања панкреаса и околних структура као и стејџинг малигних лезија. Главни ослонац ове процене је двофазни мулти-детектор СТ (MDCT) уз примену контраста са јасним приказивањем артеријске и венске фазе. Међутим, како је један од најчешћих симптома код болесника са PDAC у време постављања дијагнозе безблних иктерус, иницијална радиолошка процедура је ултразвучни (УЗ) преглед абдомена. На овом прегледу, присуство дилатације жучних путева, како интрахепатичних тако и

екстрахепатичних, дистензија жучне кесе, представља индикацију за СТ. Некада се може видети и проширење изводног система панкреаса, али без обзира на овакав налаз, УЗ преглед абдомена не може представљати процедуру за одређивање стадијума PDAC. Како би се правилно и адекватно одредио стадијум болести, СТ преглед се мора обавити уз примену интравенског и оралног контраста. По најновијим NCCN (National Comprehensive Cancer Network) протоколима и водичима за СТ преглед панкреаса препоручује се 64-слајсни или већи скенер, са пресецима <3 мм, употреба неутралног оралног контраста, једног интравенског контраста са високом концентрацијом (>300 mg I/L), са брзином протока од 3-5 мл/секунди, панкреасном паренхимском фазом у 40-50-тој секунди, портном венском фазом у 65-70-тој секунди, уз адекватну реконструкцију слике и адекватно описивање околних крвних судова у односу на тумор.<sup>203</sup> Карциноми панкреаса су са типично слабом атенуацијом, инфилтративне масе у паренхимској фази. Могу показивати одложено појачање. Секундарни знаци који се могу видети обухватају губитак нормалне лобулираности панкреасног паренхима, нарецканост панкреасног главног вода, његову обструкцију или дисталну дилатацију. Такође се може видети дилатација холедохуса са инфилтрацијом његовог дисталног дела, као и атрофичне промене у дисталном панкреасу уколико се тумор налази у глави панкреаса.<sup>204</sup> Свеукупно, може се рећи да је СТ преглед „златни стандард“ не само у постављању дијагнозе него и процедура која је неопходна за адекватан стејџинг оболелих од PDAC. Поред процене ресектабилности карцинома (захваћеност и инфилтрација околних крвних судова и/или других суседних органа), овим прегледом може се одредити евентуално постојање дисеминације болести, метастаза у јетри и плућима, некада и перитонеумске метастазе. Наравно, и СТ има својих недостатака као што су јонизујуче зрачење, алергијске реакције на контраст и контрастом индукована нефропатија. Такође, СТ има малу сензитивност на лезије мање од 1цм у пречнику као што су перитонеални имплантати малигних ћелија. Евалуација статуса великих крвних судова захтева и *color-Doppler* сонографију са мерењем протока. Ипак, треба рећи да ендоскопски ултразвук (EUS) не може заменити СТ у процени ресектабилности лезије. Ендоскопски ултразвук је по својој природи лимитирана дијагностичка процедура, а уз то и инвазивна са ризиком од крварења и/или перфорације. Ова метода је веома корисна у откривању праве природе малих лезија и у случајевима када се захтева добијање узорака ткива за анализу у циљу одређивања адјувантне или



неoadјувантне терапије.<sup>205,206</sup> Такође, код пацијената са неспецифичним СТ налазима, као што је „пуноћа“ у пределу главе панкреаса а посебно код постојећег панкреатитиса, EUS може бити од велике користи у постављању дијагнозе и стејдингу потенцијалне малигне лезије.

Магнетна резонанција (MR) може се поредити са СТ-ом у стејдингу PDAC. Предности MR у односу на СТ огледају се у ретко изазивање алергијских реакција и изузетно ретка нефротоксичност, али и дах-задржавајуће, пулсне секвенце које повећавају детаље смањујући варијације настале због респираторних покретан, евалуацију артерија и вена због примене гадолинијума као контрастног средства и администрацију мангана за утврђивање јасне границе тумора од околног ткива. Са друге стране примена магнетне ретроградне холангиопанкреатографије (MRCP) може допринеети бољој реконструкцији уз избегавање интервентне процедуре као што је ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ERCP). За разлику од ове последње методе, приликом примене MR или MRCP није могуће узимање материјала за биопсију као ни евентуално стентовање. Иако је MR сензитивнији од СТ-а у откривању малих метастаза, није у потпуности заменио ову методу као иницијалну имиџинг технику у дијагнози и стејдингу PDAC. Разлог овоме је економичност и време трајања процедуре, где СТ има апсолутну предност.<sup>207,208</sup>

Позитронска емисиона томографија (PET) се користи у онкологији све више јер даје имиџинг физиолошке функције односно слику динамских дешавања у ткивима. Она је заснована на способности тумора да преузима радио-обележивач, <sup>18</sup>F-флуорордеоксиглукозу. Код рака панкреаса, ово може бити од користи у детектовању неочекиване мале (мање од 1 цм) метастатске болести и откривању рецидива тумора током и након различитих модалитета лечења. PET може бити сензитивнији од СТ-а у детекцији тумора мањих од 2 цм.<sup>209</sup> Ипак, за сада се оваква хибридна дијагностичка процедура не може рутински саветовати и даља евалуација је неопходна да би се одредило право место PET у стејдингу PDAC.

#### 1.7.4 Постављање дијагнозе карцинома панкреаса и преоперативна процена ресектабилности

Дефинитивна дијагноза PDAC постаља се на основу клиничког прегледа, горе наведених лабораторијских анализа које побуђују сумњу постојања овог тумора, и на крају, као златни стандард, СТ. Уколико из било ког разлога СТ не може бити урађен, препоручује се MR преглед. Сензитивност СТ-а у постављању дијагнозе PDAC креће се од 91-95%, а специфичност од око 85%. Међутим, сензитивност и специфичност СТ-а у откривању лезија у раном стадијуму, као и разликовање бенигну и пре-малигну лезија није велика. Такође, СТ процена ресектабилности малих лезија је лошија са сензитивношћу око 81% и специфичношћу око 82%.<sup>210,211</sup> Уколико се на СТ прегледу покаже постојање масе у панкреасу, која је ресектабилна или вероватно ресектабилна, FNA биопсија са налазом цитологије није потребна.<sup>203</sup> Уколико је промена мала, није сигурно да ли је ресектабилна и не може се са сигурношћу утврдити да ли се ради о бенигној, пре-малигној или малигној промени, препоручује се EUS преглед. Ова врста прегледа је данас саставни део дијагностичких процедура у центрима које се баве хепатобилијарном и панкреасном патологијом. Сензитивност EUS-а у процени и детекцији лезија мањих од 3 цм је много већа од оне добијене СТ прегледом и у неким студијама износи преко 98%.<sup>212</sup> У процени васкуларне инвазије сплено-поратлне конфлуенције, целијачног стабла, што указује на примарно нересектабилну болест, EUS преглед је супериорнији од СТ-а. У приближно 20% болесника са PDAC СТ даје лажно негативан резултат у процени васкуларне инвазије. Са друге стране, у разликовању бенигну лезија од PDAC код којих је СТ налаз неконклузиван, EUS има негативну предиктивну вредност од готово 100%.<sup>213,214</sup> Постоје јасне индикације када је потребно урадити EUS поред СТ или MR прегледа. Ове индикације укључују: сумња постојања PDAC када је СТ налаз неконклузиван, разликовање између малигну и запаљенских лезија панкреаса, када постоји сумња око врсте малигне болести код којих су индиковане друге терапијске стратегије, када је потребно окарактерисати цистичне лезије панкреаса, и можда најважније, када се процени да је болст иницијално нересектабилна и/или постоје метастазе у удаљеним органима, EUS прегледом се може добити узорак за цитолошку потврду PDAC као услова за отпочињање онколошке терапије.<sup>203</sup> Патолошка/цитолошка потврда дијагнозе потребна је још у случају постојања метастатске болести, како би се такође отпочело са хемиотерапијом. У овом

случају, материјал за цитологију узима се из метастаза под контролом УЗ или СТ-а, јер се метастатска болест углавном налази у јетри, која је релативно лако доступна.<sup>203</sup>

Сви PDAC у односу на ресектабилност могу се поделити у три основне групе: ресектабилни, гранично ресектабилни и нересектабилни. Групи нересектабилних PDAC припадају тумори који су локално унапредовали и тумори са метастазама у удаљеним органима. У локализоване и ресектабилне карциноме хглаве панкреаса спадају случајеви без постојања удаљених метастаза, без радиолошких знакова за постојање инфилтрације горње мезентеричне и портне вене (јасна инфилтрација, искривљеност дела зида једне или друге вене), јасан масни план око целијачног стабла, хепатичне артерије и горње мезентеричне артерије. Радиолошки критеријуми ресектабилности PDAC у глави панкреаса приказани су на Табели 1.2.<sup>203,215</sup>

**Табела 1.2.** Радиолошке карактеристике ресектабилних, гранично ресектабилних и нересектабилних карцинома главе панкреаса

Статус ресектабилности	Артерије	Вене
<b>Ресектабилни</b>	Нема контакта тумора са артеријом (CA, SMA или CHA)	Нема контакта тумора са SMV или PV или $\leq 180^\circ$ контакта без промене у контури зида вене
<b>Гранично ресектабилни</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Јасан контакт тумора са CHA без захватања CA или бифуркације хепатичне артерије, омогућавајући сигурну и комплетну ресекцију и реконструкцију</li> <li>- Јасан контакт тумора са SMA у обиму <math>\leq 180^\circ</math></li> <li>- Присуство артеријских анатомских варијација (нпр: акцесорна десна хепатична артерија, исходиште и аберација десне и заједничке хепатичне артерије)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Јасан контакт тумора са SMV или PV <math>&gt; 180^\circ</math> али без ирегуларности у контури вена и без тромбозе вена, али са чистим проксималним и дисталним сегментом вена што омогућава сигурну и комплетну ресекцију са реконструкцијом вене</li> <li>- Јасан контакт тумора са VCI</li> </ul>
<b>Нересектабилни</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Присуство удаљених метастаза (укључујући и метастазе у удаљеним лимфним нодусима)</li> <li>- Јасан контакт тумора са SMA у обиму <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>- Јасан контакт тумора са CA у обиму <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>- Јасан контакт тумора са првом јејуналном граном SMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Немогућност реконструкције SMV/PV због инфилтрације или оклузије (самог тумора или тромбоза)</li> <li>- Јасан контакт са проксималним венским јејуналним гранама са директним ушћем у SMV</li> </ul>

CA – целијачно стабло; SMA – горња мезентерична артерија; CHA – заједничка хепатична артерија; SMV – горња мезентерична вена; PV – портна вена; VCI – доња шупља вена

**Модификовано из:** NCCN Guidelines Version 1.2016, Pancreatic Adenocarcinoma, 03/22/2016 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016.

### 1.7.5. Стејџинг карцинома панкреаса

Предлаган је велики број различитих система за процену стадијума карцинома панкреаса. Најчешће коришћене и најшире прихваћене су класификације од стране *Union Internationale Contra le Cancer-UICC*, *Japanese Pancreas Society-JPS* и *American Joint Committee for Cancer Classification-AJCC*. Стејџинг систем за карцином панкреаса, али и за друге малигнитете, треба да буде тачан предиктор прогнозе, или, важније, показатељ бенефита од хируршке ресекције. UICC је предложио стејџинг карцинома панкреаса

заснован на TNM систему (tumor, node, metastasis).<sup>216</sup> JPS је предложио знатно комплекснији систем стејдинга који укључује додатне факторе. Неретко, болест код једног оболелог процењена различитим системима стејдинга класификована је различитим стадијумима. Тако, болест може бити у стадијуму II по једном систему, а у дтадијуму I или III по другом систему. Неки системи обухватају факторе који су од великог значаја у процени преживљавања, а само су делом обухваћени у поједним стејдинг системима. У позитивне прогностичке факторе спадају: величина тумора мања од 2-3 цм, одсуство метастаза у лимфним нодусима, одсуство перинеуралне инвазије, одсуство инфилтрације зида крвног суда, добро диферентовани тумори, диплоидан тип ДНК, дивљи тип p53, p16, DPC4 и K-Ras.

Недавно објављени ревидирани AJCC/UICC из 2016. године, нема великих разлика у TNM класификацији и категорисању болесника оболелих од карцинома панкреаса (Табела 1.3).<sup>217,218</sup>

**Табела 1.3.** Стејдинг карцинома панкреаса

<b>Примарни тумор (Т)</b>	
<b>Tx</b>	Примарни тумор не може бити процењен
<b>T0</b>	Примарни тумор није доказан
<b>Tis</b>	Карцином in situ
<b>T1</b>	Тумор ограничен на панкреас, ≤2 цм у највећем дијаметру
<b>T2</b>	Тумор ограничен на панкреас, >2 цм у највећем дијаметру
<b>T3</b>	Тумор се простире изван границе панкреаса али без захватања целијачног стабла и горње мезентеричне артерије
<b>T4</b>	Тумор захвата целијачно стабло или горњу мезентеричну артерију (нересектабилни примарни тумор)
<b>Регионални лимфни нодуси (N)</b>	
<b>Nx</b>	Регионални лимфни нодуси се не могу проценити
<b>N0</b>	Нема метастаза у регионалним лимфним нодусима
<b>N1</b>	Метастазе у регионалним лимфним нодусима
<b>Удаљене метастазе (M)</b>	
<b>M0</b>	Нема удаљених метастаза
<b>M1</b>	Присутне удаљене метастазе

### **Анатомски стадијум/прогностичке групе**

<b>Стадијум</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>III</b>	T4	Било који N	M0
<b>IV</b>	Било који T	Било који N	M1

**Модификовано из:** Washington K, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas. © 2016 College of American Pathologists (CAP) и Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds): AJCC Cancer Staging Manual. New York, Springer, 2010.

Наведени систем за стејдинг панкреасног карцинома користи се у преоперативном и постоперативном класификовању и тада се испред TNM статуса додаје префикс. Уколико се стејдинг обави преоперативно, он одговара клиничком стејдинг и испред TNM статуса додаје се префикс „с“. Када означава постоперативни стејдинг, додаје се префикс „р“, што означава патолошки стадијум. Код наведене класификације у постоперативном, односно патолошком стејдингу, поред ослањања на дефинисање величине тумора, захваћености лимфних нодуса и присуства/одсуства удаљених метастаза обухвата и R статус. Ово је један од најважнијих параметара у одређивању прогнозе болести, односно у дефинисању резидуалног тумора након ресекције. R0 се дефинише као одсуство туморских ћелија на ресекционој маргини панкреаса, ретроперитонеуму, холедоху и интестиналном тракту (желудац/дуоденум). Остали R-стадијуми односе се на присуство изолованих туморских ћелија, позитивног перитонеалног лавата и *in situ* компоненте карцинома на ресекционим маргинама. R1 означава микроскопско присуство малигних ћелија карцинома панкреаса на ресекционим маргинама, док R2 означава макроскопски видљив тумор на ресекционој маргини.<sup>217,218</sup>

Генерално је прихваћено да стадијуми карцинома панкреаса I и II спадају у групу ресектабилних, а стадијум III и IV нересектабилни због локално инвазивне болести или присуства удаљених метастаза. Међутим, резултати новијих студија и међународним консензусом Европског панкреасног клуба и Интернационалне асоцијације панкреатолога

за карциноме панкреаса који спадају у III стадијум клиничког стејџинга може се сматрати да су гранично ресектабилни.<sup>215</sup> Петогодишње преживљавање болесника након радикалне хируршке интервенције, што се углавном односи на карциноме у стадијуму I и II, износи око 25-27% са медијаном преживљавања од 26 месеци.<sup>219,220,221</sup> Насупрот овоме, болесници који нису радикално оперисани због локално узнатредовале болести, коморбидитета или других фактора везаних за саме болеснике, медијана преживљавања код њих износи око 10 месеци.<sup>222</sup> Оперисани болесници који су сврстани у групу код којих је карцином панкреаса био гранично ресектабилан, односно стадијум болести III, као и они код којих је учињена ресекција и реконструкција SMV и/или PV у циљу радикалне хируршке интервенције имали су медијану преживљавања од око 18 месеци, што је значајно више у односу на исту групу болесника који нису радикално оперисани.<sup>221,223</sup> Међутим, код болесника код којих је учињена ресекција SMV и/или PV у циљу радикалности, код 57% њих учињена је R1 ресекција са медијаном преживљавања од 17.2 месеци. Код болесника са R0 ресекцијом код којих је учињена ресекција SMV и/или PV у циљу радикалности средња дужина преживљавања износила је око 28 месеци.<sup>223</sup> Дужина преживљавања болесника у стадијуму III код којих карцином панкреаса није ресектабилан (инфилтрације околних артерија) износи око 8-14 месеци, а код болесника са метастатском болешћу само око 4-6 месеци.<sup>5</sup>

Поред AJCC/UICC класификације из 2016. године у мањој мери се користи и класификација Јапанског панкреасног удружења, која се такође заснива на TNM систему.<sup>224</sup> Разлика у односу на претходни класификациони систем за стејџинг карцинома панкреаса огледа се у T, где за инфилтрацију неког од суседног органа или крвног суда додаје се префикс; и у N који је подељен на 3 групе у односу на групе дренажних лимфних нодуса. Само груписање по стадијумима код ове класификације је готово идентично оном код UICC.

## 1.8 ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ГЛАВЕ ПАНКРЕАСА

### 1.8.1 Историјат хирургије панкреаса

У самим почецима хирургије панкреаса већина хирурга – пионира ресецирали су само део дуоденума и панкреаса. Allen Oldfather Whipple био је први хирург који је извео комплетну ресекцију дуоденума и главе панкреаса. То је учинио 1935. године у два акта и 1940. године у једном акту.<sup>225</sup>

Прву ресекцију главе панкреаса са трансекцијом главног панкреасног вода извео је Biondi 1894. године, када је ресецирао фиброаденом панкреаса и „ре-апроксимацијом“ дуоденума и остатка панкреаса. Постоперативни ток болесника компликовао се развојем билијарне и панкреасне фистуле, што је спонтано санирано. 1898. године Codivilla је извео прву објављену цефаличну дуоденопанкреатектомију код мушкарца старости 46 година због узрапредовалог карцинома панкреаса. Том приликом Codivilla је уклонио део панкреаса, дуоденум, дистални део желуца и дистални део холедохуса. Континуитет дигестивног тракта успоставио је креирањем гастројејуностомије са Roux-en-Y вијугом, холецистојејуностомијом, потпуно искључујући остатак панкреаса. Како је наведено, болесник је преминуо 18 дана након операције због стеаторејом-индукованом кахексијом.<sup>226</sup> Такође у 1898. години, Halsted је извео прву успешну ресекцију дела дуоденума и панкреаса због ампуларног карцинома. Болесница стара 60 година са безболном жутицом оперисана је када је учињена експлорација хепатохоледохуса, трансдуоденална папилектомија и анастомоза панкреасног и билијарног канала.<sup>227</sup> У 1905. години, Garre је ушио трауматску руптуру цисте панкреаса са појединачним шавовима од свиле. Панкреасни канал није ушивен и резултат је била панкреасна фистула која се спонтано санирала након 2 месеца од операције. У 1909. години, Kausch је први применио кохеров маневар у циљу ресекције панкреаса. Ресециран је дуоденум са *en bloc* ресекцијом дела панкреаса уз креирање панкреатикодуоденонеостомије. Иако се болесник иницијално опоравио због постојања панкреасне фистуле, преминуо је 9 месеци касније због холангитиса.<sup>228</sup> Hirschel је 1912. године извео ресекцију у једном акту, уклонивши део дуоденума, ампулу, главу панкреаса и дистални део холедохуса. Континуитет дигестивног тракта успоставио је креирањем панкреатикодуоденостомије, реимплантирајући панкреасни канал у дуоденум, задњу гастроентеростомију, док је жични вод повезао са



дуоденумом уз помоћ гумене цеви. Болесник након операције није имао жутицу и живео је годину дана. Узрок смрти и судбина гумене цеви нису познате, јер аутопсија никада није урађена.<sup>228</sup> У 1922. години, Tenapi је извео успешну ресекцију ампуларног карцинома у два акта код болесника старог 43 године. У првој етапи хируршког лечења, креирао је задњу гастроентеростомију и холедоходуоденостомију са дисталном порцијом дуоденума. У другом акту је учињена ресекција дуоденума и главе панкреаса са креирањем панкреатикодуоденостомије. Након тешког постоперативног тока, болесник се потпуно опоравио и живео 3 године након последње операције.<sup>229</sup>

### Allen Oldfather Whipple

Прва комплетна дуоденектомија и ресекција главе панкреаса објављена је 1935. године од стране Whipple-а, Parsons-а и Mullins-а, у Columbia Presbyterian болници у Њујорку. Оперисана су 3 болесника због ампуларног карцинома и то у два акта које су обухватале радикалну ресекцију дуоденума и главе панкреаса. Трећем болеснику је уклоњен комплетан дуоденум и већи део главе панкреаса. Први болесник је преминуо убрзо након операције због последица дехисценције анастомозе. Други болесник је живео 9 месеци након операције и преминуо због холангитиса, а трећи 2 године након операције и преминуо због метастатске болести јетре.<sup>228,230</sup> Brunschwing је 1937. године извео прву пилорус презервирајућу дуоденопанкреатектомију са комплетном трансекцијом главе панкреаса у нивоу десно од SMV због карцинома панкреаса, такође у две етапе.<sup>231</sup> Због постојања прираслица у другој операцији које су задавале потешкоће приликом дисекције, као и због потребе за витамином К у контроли крварења код иктеричних болесника, постало је јасно да дуоденопанкреатектомија у једној етапи засигурно има предност.<sup>225</sup> У 1940. години Whipple је извео дисталну гастректомију код болесника који није био иктеричан, мислећи да се ради о карциному желуца. Операцију је посматрала група гостујућих хирурга из Европе. Након лапаротомије, палпацијом се верификовало постојање тумора и желудац је пресечен на његовој половини. Када је уочено да се заправо ради о карциному панкреаса, Whipple је морао да донесе одлуку о даљој ресекцији у једном акту, што је и учинио. Одстрањена је половина желуца, глава панкреаса и дуоденум, док је панкреасни канал подвезан. Касније је доказано да се радило о малигну

глукагоному, а болесник је живео чак 9 година након операције.<sup>232</sup> Ова операција позната је као класична “Whipple-ова“ операција, што је објављено 5 годна касније. У погледу анастомозе између панкреаса и танког црева, Whipple је препоручио своју технику „реимплантације“ панкреасног вода.<sup>228,229,233</sup> Не знајући за Whipple-ову процедуру, Trimble је извео сличну ресекцију неколико недеља након што је Whipple први пут извео, додајући дисталну гастректомију као меру превенције попуштања дуоденално батаљка.<sup>234</sup> Исте године, Hunt је наведеној процедури додато панкреатикојејуностомију како би избегао „цурење“ из остатка панкреаса.<sup>235</sup> Током 1946. године, Whipple је публиковао своје десетогодишње искуство. У овој публикацији предложио је неколико модификација органлној процедури. Пре свега, залагао се за процедуру у једној етапи, контролу крварења током и након операције преоперативном применом витамина К, као и да је једна операција са континуираном анестезијом и трансфузијама крви током саме операције сигурнија него две велике хируршке интервенције.<sup>228</sup>

**Слика 1.9.** Allen Oldfather Whipple (1881.-1963.)



**Табела 1.4.** Доприноси у развоју хирургије панкреаса

<b>Значајни доприноси у развоју хирургије панкреаса</b>	
Гастројејуностија	C. Roux. De la gastroenterostomie Rev Gynecol Chir Abdom, 1, 1897 (Roux, 1897)
Прва ресекција главе панкреаса	B. Dal Monte (1899). Rendiconto statistico della sezione chirurgica dell' Ospedale d'Imola, anno 1898. Galeati, 1899 (Dal Monte, 1899)
Парцијална ресекција главе панкреаса	W.S. Halsted. Contribution to the surgery of the bile passages, especially of the common bile duct. Boston Med Surg J 141, 1899 (Halsted, 1899)
Ресекција главе панкреаса (у две етапе)	A.O. Whipple, W.B. Parsons, and C.R. Mullins. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. Ann Surg 102, 1935 (Whipple et al., 1935)
Ресекција главе панкреаса (једна етапа)	A.O. Whipple. Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma : A Five-Year Follow-Up. Ann Surg 121, 1945 (Whipple, 1945)
Панкреатикогастростомија	M. Waugh, and O.T. Clagett. Resection of the duodenum and head of the pancreas for carcinoma; an analysis of thirty cases. Surgery 20, 1946 (Waugh & Clagett, 1946)
Панкреатикојејуностија	R.B. Cattell. A technic for pancreatoduodenal resection. Surg Clin North Am 28, 1948 (Cattell, 1948)
Тотална панкреатектомија	L.S. Fallis, and D.E. Szilagyi. Observations on some metabolic changes after total pancreatoduodenectomy. Ann Surg 128, 1948 (Fallis & Szilagyi, 1948)
Ресекција SMV	G.E. Moore, Y. Sako et al. Radical pancreatoduodenectomy with resection and re-anastomosis of the superior mesenteric vein. Surgery 30, 1951 (Moore et al., 1951)
Прве велике серије без морталитета	J.M. Howard. Pancreaticoduodenectomy: forty-one consecutive Whipple resections without an operative mortality. Ann Surg 168, 1968 (Howard, 1968)
Пилорус презервирајућа ресекција	L.W. Traverso, and W.P. Longmire, Jr. Preservation of the pylorus in

Проширене ресекције	pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. Ann Surg 192, 1980. (Traverso & Longmire, 1980)
Морталитет 2%	J.G. Fortner. Surgical principles for pancreatic cancer: regional total and subtotal pancreatectomy. Cancer 47, 1981 (Fortner, 1981)
Централизација панкреасне хирургије	D.W. Crist, J.V. Sitzmann, and J.L. Cameron. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. Ann Surg 206, 1987 (Crist et al., 1987)
	J.D. Birkmeyer, S.R. Finlayson, A.N. Tosteson, S.M. Sharp, A.L. Warshaw, and E.S. Fisher. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. Surgery 125, 1999 (Birkmeyer et al., 1999)

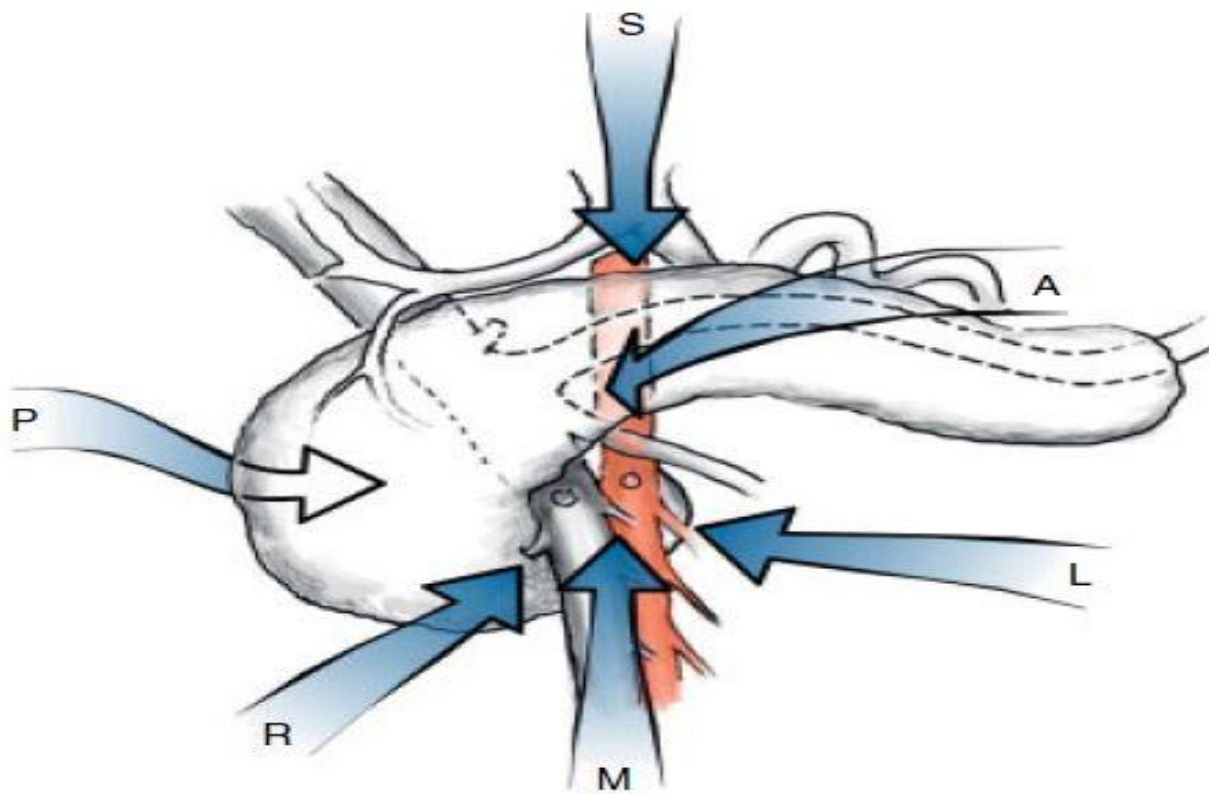
### 1.8.2 Савремена техника отворене цефаличне дуоденопанкреатектомије

Сама техника дуоденопанкреатектомије (PD) значајно је напредовала, пре свега због настојања да се постигне адекватна радикалност у смислу негативних ресекционих маргина. У почетку се настојало да се обезбеди јасан дисекциони план дуж латералне стране портне вене и горње мезентеричне вене.<sup>236</sup> Захватање ових вена тумором сматрало се нересектабилном болешћу, али је данас опште прихваћено да се ресекција вена мора и треба обавити уколико може бити изведена сигурно и у циљу обезбеђивања негативних ресекционих маргина.<sup>237,238,239,240</sup> Као резултат овога, интересовање је преусмерено на горњу мезентеричну артерију (SMA), и сада је ресектабилност одређена постојањем туморске инфилтрације ове артерије. Ресекција и реконструкција SMA значајно повећава постоперативни морбидитет и морталитет, без значајног повећања дужине преживљавања оперисаних болесника. Због овога, овакав радикална приступ се последњих 5-10 година одбацује и напушта.<sup>241,242</sup> Први корак у обезбеђивању негативних ресекционих маргина је адекватан и прецизан преоперативни стејџинг. СТ високе резолуције може предвидети ресектабилност са тачношћу од око 95%.<sup>243</sup> Међутим, ова тачност се значајно смањује након примене неoadјувантне терапије, где периартеријска зона ткива не може указати да се ради или не о

нересектабилној болести.<sup>244</sup> У оваквим случајевима неопходна је хируршка процена током саме операције. Обзиром на све већу примену неoadјувантне терапије, број ових болесника се значајно повећао. Као што је раније наведено, гранично ресектабилни карциноми панкреаса су они тумори који захватају околне венске судове, али не и артерије. Због свега наведеног, логично је да ће примарно дисекција око артеријских крвних судова и самих артерија имати највише смисла у интраоперативној процени ресектабилности.

„Artery-first” приступ је уведен као обавезна и иницијална процена карцинома главе панкреаса пре било какве ресекције и/или трансекције у свим „high-volume“ центрима у свету које се баве хирургијом панкреаса. Иницијална процена артерија око панкреаса обезбеђује адекватну процену ресектабилности, а пре настанка ирверзибилних корака у самој дуоденопанкреатектомији.<sup>245</sup> До сада је укупно описано 6 техника у „artery-first” приступу и то: горњи, предњи, задњи, левострани/задњи, десни/медијални или унцилатни и мезентерични приступ (Шема 1.3. и Табела 1.5.)

**Шема 1.3.** „Artery-first” приступ



Табела 1.5. Врсте „Artery-first” приступа

Приступ	Индикације	Предности	мане
<b>Здањи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Постеромедијални тумор у глави/врату, нарочито са захватањем SMV/PV</li> <li>- Периампуларни тумор који се шири од главе ка врату</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Рана идентификација инфилтрације SMA</li> <li>- Идентификација аберантног исходишта десне RHA</li> <li>- Омогућава адекватну ретропанкреатичну лимфаденектомију</li> <li>- Омогућава рану идентификацију инфилтрације SMV и <i>en block</i> ресекцију</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Отежан код болесника са перипанкреасном инфламацијом и прираслицама око главе панкреаса</li> </ul>
<b>Медијални / унцинатни</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Тумори у унцинатном наставку</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Рана идентификација инфилтрације SMA у регији унцинатног наставка</li> <li>- Рано лигирање IPDA и смањење крварења</li> <li>- Погодан приступ код перипанкреасне инфламације са отежаним тунелом изнад PV</li> <li>- Погодан приступ код тоталне панкреатектомије јер се мобилизација може постићи без пресецања панкреаса</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Касно препознавање аберантне и/или аберантног тока RHA</li> </ul>
<b>Доњи инфраколични (мезентерични)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Локално узнапредовали тумори са сумњивом инфилтрацијом SMA на њеном исходишту</li> <li>- Тумори унцинатног наставка и</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Рана идентификација аберантне и/или аберантног тока RHA</li> <li>- Омогућава бољу експозицију и дисекцију региона иза SMA</li> <li>- Рано лигирање IPDA и смањење крварења</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Отежано код морбидно гојазних болесника</li> <li>- Отежано код болесника са високим исходиштем SMA</li> </ul>

	вентралног панкреаса		
<b>Леви задњи</b>	Тумори који захватају унцилатни наставак и вентрални панкреас	- Олакшава скелетизирање SMA у пределу ретроперитонеума без кохеризације дуоденума - Рано лигирање IPDA и смањење крварења	- Екстензивна дисекција SMA захтева примену антидијареика
<b>Доњи супраколични (антериорни)</b>	Тумори који захватају доњу ивицу панкреаса	- Олакшава бољу ретроперитонеалну дисцију - „No-touch“ техника са <i>en block</i> кохеризацијом теоретски превенира дисеминацију тумора	- Рану дисекцију између желуца и врата панкреаса са могућом трансекцијом желуца
<b>Горњи</b>	Тумори који захватају горњу ивицу панкреаса	- Рана идентификација инфилтрације CHA, целијачног стабла и SMA	- Отежано код болесника који имају ниско исходиште SMA

SMA – Горња мезентерична артерија; SMV – Горња мезентерична вена; PV – Портна вена; RHA – десна хепатична артерија; IPDA – Доња панкреатико-дуоденална артерија

**Модификовано из:** Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. Br J Surg. 2012 Aug;99(8):1027-35.

Класична Whipple-ова операција се састоји од уклањања главе панкреаса, дисталне половине главног жучног вода, жучне кесе, дуоденума, половине желуца и припадајућег лимфног ткива. Радикалније процедуре укључују између осталог и екстензивну ретроперитонеалну лимфаденектомију. Поред класичне Whipple-ове процедуре примењује се и пилорус презервирајућа дуоденопанкреатектомија (PPPD), при чему су од ресекције поштеђени пилорус и антрум желуца. Ова процедура је позната по имену „Longmire III“

операција или “Longmire-Traverso“ процедура по америчким хирурзима William Longmire-у и његовом ученику и првом асистенту William Traverso-у.<sup>246,247</sup>

У циљу смањења рецидива болести и дисеминације туморских ћелија, приликом саме ресекције и извођење дуоденопанкреатектомије, препоручује се no-touch техника. Ова техника први пут је описана 1967. године од стране Turnbull-а у операцији карцинома колоне. Смањивајући манипулацију тумора на најмању могућу меру током дисекције и ресекције, продужено је преживљавање болесника оперисаних због колоректалног карцинома са 34 на 50 месеци. Поред тога, овај принцип (Colle-Turnbull), довео је до смањења учесталости метастаза у јетри код болесника оперисаних због колоректалног карцинома.<sup>248,249</sup> Релативно недавно, исти принцип је примењен и објављен током дуоденопанкреатектомије. Предложено је да се манипулација тумора у глави панкреаса сведе на минимум, све док се не учини подвезивање лимфних и венских судова који су задужени за дренажу дуоденума и главе панкреаса. Упоређујући преживљавање, појаву локалног рецидива и метастаза у јетри, објављено је да су болесници оперисани по овом принципу имали значајно мању појаву метастатске болести и локалног рецидива у периоду праћења, а дуже преживљавање, насупротив оних код којих је дуоденопанкреатектомија обављена не придржавајући се овог принципа.<sup>250,251,252</sup>

У случају да се ради о локално унапредовалој болести, односно гранично ресектабилном тумору главе панкреаса, а да је могуће учинити ресекцију до у макроскопски здраво ткиво, сигурно и без додатног интраоперативног ризика, потребно је урадити проширену дуоденопанкреатектомију. Консензус проширене дуоденопанкреатектомије дала је Интернационална студијска група за хирургију панкреаса (ISGPS) 2014. године.<sup>253</sup> Проширеном дуоденопанкреатектомијом се сматра ресекција уколико захвата више од антрума желуца, колон са припадајућом васкуларизацијом, танко црево више од првог сегмента јејунума (прва јејунална вијуга са припадајућом васкуларизацијом), портна или мезентеричне вене (горња, доња или обе), хепатична артерија или целијачно стаблно/горња мезентерична артерија, доња шупња вена, десна надбубрежна жлезда, десни бубрег, ресекција јетре или крура дијафрагме. Постоперативни морбидитет се након проширене дуоденопанкреатектомије повећава (нарочито ако су ресекцијом обуваћени и артеријски крвни судови), међутим проширена ресекција код



локално узнапредовалог карцинома панкреаса доприноси статистички значајно дужем 5-годишњем преживљавању насупротив палијативне by-pass хирургије или радиохемиотерапије.

Након ресекције, треба да уследи фаза реконструкције која нема толико значаја за исход болести са онколошке тачке гледишта, али је од великог значаја за учесталост постоперативних компликација. Постоји велики број начина реконструкција и самих техника реконструкција.

Настојањем да се смањи учесталост једне од најзначајних постоперативних компликација – панкреасне фистуле, развијени су и предложени различити начини и технике реконструкције остатка панкреаса и гастроинтестиналног тракта. Основне 3 технике се примењују за панкреасну реконструкцију и то: панкреатикојејуностомија (РЈА), панкреатикогастростомија (РГА) и облитерација панкреасног канала. Најчешће и најшире примењује се РЈА као техника панкреасне реконструкције. Постоји велики број самих техника у креирању РЈА, а у зависности од дијаметра панкреасног канала, конзистенције самог панкреасног остатка, постојања интраоперативних компликација, изгледа вијуге јејунума која се користи за анастомозу, али и саме вештине хирурга.<sup>254</sup> Најзаступљенија техника РЈА која се примењује је термино-терминална или термино-латерална duct-to-mucosa са анастомозом у два слоја и то појединачним шавовима. У случају меког панкреаса, односно његовог остатка након ресекције и малог дијаметра панкреасног канала, користи се dunking техника или техника инвагинације.<sup>253,255,256</sup> Међутим, не постоји ни једна техника која би могла да елиминише могућност настанка клинички релевантне постоперативне панкреасне фистуле, а једино искусан хирург може имати мањи проценат оваквих фистула применом различитих техника у зависности од клиничке ситуације.<sup>254,255</sup> У скорашње време, у циљу превенције настанка постоперативне панкреасне фистуле након дуоденопанкреатектомије, поред различитих техника у креирању саме анастомозе, кориштени су различити лепкови и адхезиви, али и унутрашњи и спољашњи стентови. Рандомизираним студијама и мета анализама доказано је да примена ових средстава није довела до значајнијег смањења инциденције постоперативне панкреасне фистуле, те се њихова примена у пракси рутински не предлаже.<sup>255,257,258</sup>

Реконструкција жучних путева изводи се креирањем хепатикојејуностомије дистално од панкреатикојејуностомије. Анастомоза се обично шије у једном слоју,

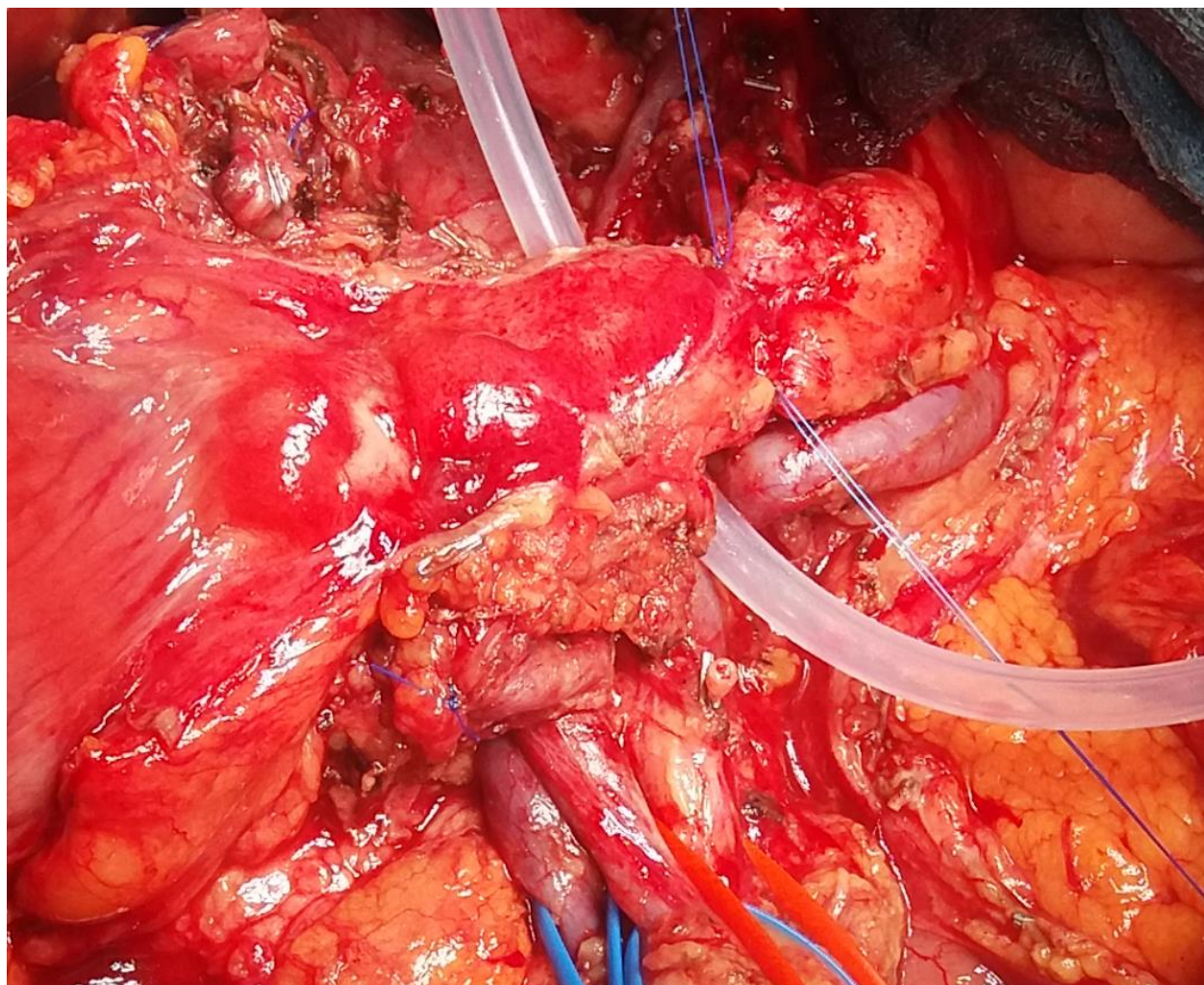
појединачним ресорптивним шавовима, мада се код широких жучних путева може користити и продужни шав. Стентови се ретко користе и резервисани су само за мале и фрагилне жучне водове.

Класична Whipple-ова операција подразумева антректомију желуца и реконструкцију у виду гастројејуностомије, док код PPPD код које је од ресекције поштеђен пилорус и антрум желуца, реконструкција се постиже креирањем дуоденојејуностомије. И једна и друга метода имају своје клиничке предности и мане, а која ће метода ресекције односно реконструкције бити кориштена зависи од низа фактора. У ове факторе убрајају се клиничко стање самог болесника, интраоперативни ток, димензије и локализација само тумора, стадијум тумора и одлука самог хирурга.<sup>259,260,261</sup>

Уобичајена дренажа у пределу креиране анастомозе између остатка панкреаса и јејунума омогућава раније постављање дијагнозе постоперативне панкреасне фистуле, као и да превенира/дијагностикује компликације након дуоденопанкреатектомије. Ово се нарочито односи на постоперативно крварење. Међутим, дренажа трбуха након дуоденопанкреатектомије може бити разлог специфичног постоперативног морбидитета, пре свега инфективних компликација, бола у постоперативном периоду и продужене хоспитализације.<sup>262,263,264,265,266</sup> Иако је питање рутинске дренаже у хирургији панкреаса и даље контроверзно питање, неколико студија указало је на то да недостатак дрена након ресекције панкреаса повећава како морбидитет, тако и морталитет.<sup>264,267,268</sup> Неке друге студије указују на то да у случају настанак компликација након дуоденопанкреатектомије, исте се могу предвидети, благовремено се може поставити њихова дијагноза, а под контролом ултразвука или скенера увек се може поставити дрен на одговарајуће место.<sup>269,270</sup> Међутим, на основу рандомизираних студија и мета анализа закључено је да рутинско пласирање дрена након дуоденопанкреатектомије није потребно, а да такав став и пракса значајно повећавају морбидитет и дужину хоспитализације код оперисаних болесника. Поред тога, у случају постојања било којег од фактора ризика за настанак постоперативне панкреасне фистуле (мек панкреас, мали дијаметар панкреасног канала, старија животна доб, присуство коморбидитета), али присуство техничких проблема током саме хируршке процедуре, дренажа у пределу панкреатикојејуналне анастомозе се препоручује. Према томе, одлука о дренажи трбуха након дуоденопанкреатектомије мора

бити индивидуализована и оптимизована, а на основу само клиничких и техничких параметара током саме операције.<sup>268,271</sup>

**Слика 1.10.** Карцином главе панкреаса са „Artery-first” приступом



Уз одобрење и захвалност Prof. dr M. W. Buechler-a. Клиника за општу, висцералну и трансплантациону хирургију, Универзитет у Хајделбергу, новембар 2017. године

## 1.9 ПОСТОПЕРАТИВНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ НАКОН ДУОДЕНОПАНКРЕАТЕКТОМИЈЕ

Цефалична дуоденопанкреатектомија се убраја у једну од хируршких процедура са највећом стопом морбидитета. Због значајног морталитета од 20-40%, па чак и већег морбидитета, дуоденопанкреатектомија се деценијама изводила у веома ретким случајевима.<sup>272,273</sup> Током 80-тих година прошлог века стопа морталитета се значајно смањила, нарочито у високо специјализованим установама, те се ова процедура све чешће изводила.<sup>274,275</sup> Централизација ове процедуре у високо специјализованим центрима је од изузетног значаја, јер је познато да је у оваквим институцијама, које имају преко 25 ових процедура годишње, стопа морбидитета и морталитета је значајно смањена.<sup>276,277</sup> Данас је стопа смртности након ове процедуре око 1-5%, али је морбидитет и даље значајно висок, па чак и у специјализованим центрима и износи од 18% до чак и више од 58%. Интересантно је напоменути да је на једном састанку ISGPS констатовано од стране већег броја хирурга да када би постојао савршен систем за откривање компликација након дуоденопанкреатектомије, стопа морбидитета прелазила би 95%. Стопа учесталости компликација између појединих студија значајно варира, зато што неки центри објављују само настанак значајних – тајог компликација као морбидитет. Водећи узрок смртног исхода након дуоденопанкреатектомије укључује сепсу, кардиоваскуларне догађаје и крварење. Најчешћи разлози морбидитета су појава постоперативне панкреасне фистуле (POPF), билијарне фистуле, постоперативног крварења, стварање интра-абдоминалних абсцесних колекција, постоперативни панкреатитис и одложено гастрично пражњење (DGE).<sup>278,279,280</sup> Компликације након дуоденопанкреатектомије су животно угрожавајуће, продужавају хоспитализацију, одлажу евентуалну примену адјувантне хемиотерапије, некада захтевају радиолошке интервентне и неинтервентне процедуре, некада и реоперације и наравно, значајно повећавају трошкове лечења.<sup>280,281</sup> Интересантна је чињеница да је релативно недавно објављено да настанак тајог компликација након дуоденопанкреатектомије скоро удвостручава трошкове лечења саме процедуре.<sup>282</sup> Ова хируршка процедура, поред наведеног, има и веома значајну учесталост поновних пријема у болницу. Ова учесталост креће се од 15-19% и повезана је са инфективним компликацијама, DGE, хроничним панкреатитисом и slabим опоравком.<sup>283</sup> Недостатак интернационалних дефиниција за компликације и примена различитих типова хируршких

техника, у ранијем периоду су отежавале поређења студија које су се бавиле овом проблематиком. Уложен напор и труд Интернационалних консензус конференција, пре свега ISGPS, допринео је правилном дефинисању POPF, DGE и постоперативног крварења након дуоденопанкреатектомије.<sup>284,285,286</sup> Предлози и дефиниције ових консензуса су и даље у дебати, а новији подаци мета анализа и статистичких компарација се очекују у скорашњој будућности.

### 1.9.1 Постоперативна панкреасна фистула (POPF)

У хирургији панкреаса POPF представља компликацију број један. Мекана конзистенција панкреаса га чини тешким за сутуру, са креирањем потенцијално лабилне анастомозе. Уколико дође до истицања панкреасног сока кроз анастомозу изван ње (leak), дигестивни ензими панкреаса узрокују инфламацију и некрозу перипанкреасног региона, али и абдоминалне шупљине. POPF може довести до крварења, ставрања абсцесних колекција, ретроперитонеалне инфекције и сепсе, и DGE. Последични смртни исход урокован је крварењем, настанком шока и мултиорганском дисфункцијом са попуштањем органа и органских система.<sup>287,288</sup> Идентификован је велики број фактора ризика за настанак POPF, као што су текстура панкреаса и његова егзокрина функција, дијаметар панкреасног канала, оперативна техника и интраоперативни губитак крви, али тачни патофизиолошки механизми за настанак фистуле и даље нису потпуно јасни.<sup>287</sup> Иако је предложен велики број хируршких техника и процедура у циљу превенције POPF, резултати су и даље скромни.

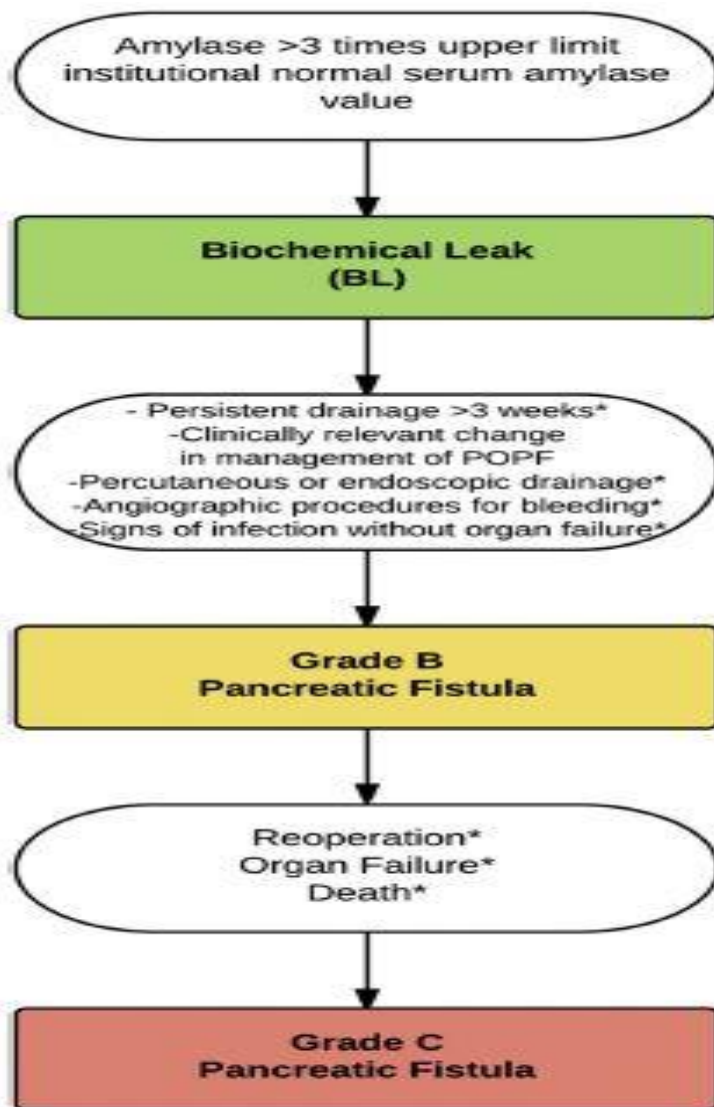
**Слика 1.11.** Постоперативна панкреасна фистула



Преузето из: Pancreapedia.org

На основу Интернационалне студијске групе за фистулу панкреаса (ISGPF), најбољи термин за описивање POPF је уствари, дехисценција панкреатикојејуналне анастомозе или анастомотични „leak“.<sup>284</sup> Након 11 година од иницијалне дефинице на консензус конференцији, 2017. године Bassi и сарадници су ревидирали дефиниције и систем градирања за POPF (Шема 1.4).<sup>289</sup>

**Шема 1.4.** Ревидирана дефиниција POPF



**Преузето из:** Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584-591.

Bassi и сарадници дефинисали су POPF присуством амилаза из садржаја дрена пласираног интраоперативно (или накнадно) у вредности већој од 3 пута од нормалних серумских вредности, трећег постоперативног дана или касније. Поред тога, количина дренаже нема утицаја на градацију.<sup>284,289</sup> POPF представља абнормалну комуникацију између панкреасног дукталног система и друге епителне површине са течношћу богатом панкреасним ензимима. Оригинална дефиниција ISGPF дели POPF у три групе: А, Б и Ц. Градус А се односи на постојање фистуле која нема утицаја на клинички ток или клиничко стање болесника.<sup>284</sup> Међутим, у ревидираној класификацији, уколико као таква, фистула уопште не мења и не утиче на клинички ток болесника, не треба се сматрати фистулом. Ово се још назива и „биохемијска фистула“. Уколико код таквог болесника постоји интра-абдоминално пласиран дрен, он се може оставити и одстранити и након отпуста из болнице, у периоду до 3 недеље од операције. Уколико дрен није пласиран, јер је процењено да постоји мали ризик за настанак POPF (тврди панкреас, дилатиран панкреасни канал, операција због карцинома панкреаса или хроничног панкреатитиса), „биохемијска фистула“ је елиминисана, јер не може бити нотирана. Уколико дође до смртог исхода болесника, „биохемијску фистулу“ не треба рекласификовати у POPF градуса Ц, јер „биохемијска фистула“ не може бити узрок леталног стања као што је акутни инфаркт миокарда, ренална инсуфицијенција или фатална плућна тромбоемболија. Градус Б представља јасну POPF са налазом амилаза из садржаја дрена у концентрацији већој 3 пута од нормалне серумске вредности, што је удружено са клиничким релевантним стањем. Овај градус индикује промену у регуларном постоперативном терапијском протоколу. Ово подразумева неопходност остављања интра-абдоминалног дрена у периоду дужем од 3 недеље након операције, репозицију дрена или пласирање нових дрена под контролом ултразвука или скенера. Уколико дође до крварења или стварања псеудоанеуризме које је узроковано овом фистулом, неопходна је трансфузија крви и крвних деривата и/или ангиографија. Уколико је потребна реоперација или је дошло до органске инсуфицијенције као резултат POPF, фистулу је неопходно рекласификовати у градус Ц POPF. У већини случајева, градус Ц POPF је удружен са појавом знакова умерене инфекције (леукоцитоза и субфебрилно стање), што захтева продужену примену антибиотске терапије.

**Шема 1.5.** Дефиниција и систем градације POPF по ревидираној класификацији

Event	BL (NO POPF)	Grade B POPF*	Grade C POPF*
<input type="checkbox"/> Increased amylase activity > 3 times upper limit institutional normal serum value	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Persisting peripancreatic drainage > 3 weeks	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Clinically relevant change in management of POPF#	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> POPF percutaneous or endoscopic specific interventions for collections	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Angiographic procedures for POPF related bleeding	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Reoperation for POPF	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> Signs of infection related to POPF	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES, without organ failure	<input type="checkbox"/> YES, with organ failure
<input type="checkbox"/> POPF-related organ failure <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
<input type="checkbox"/> POPF-related death	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES

**Преузето из:** Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584-591.

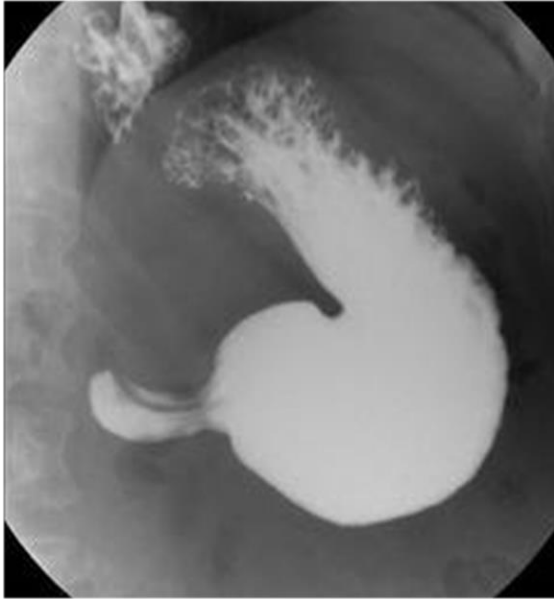


Уколико дође до значајних знакова инфекције и/или до појаве дисфункције једног или више органа, фистулу Б је потребно рекласификовати у градус Ц POPF. Најзад, уколико дође до леталног исхода код болесника коме је дијагностикована фистула градуса Б, такође је треба рекласификовати у градус Ц POPF уколико је фистула Б иницирајући/окидачки фактор. Болесници са дијагностикованом POPF градуса Б, уколико је потребно, могу примати ентералну или парентералну исхрану, као и аналоге соматостатина. У већини случајева, ови болесници не захтевају продужен боравак у јединицама интензивне неге, али, уколико дође до развоја органске дисфункције или инсуфицијенције, заправо се ради о фистули градуса Ц, те је боравак у јединици интензивне неге неопходан. Код ових болесника хоспитализације је продужена, а дренажи могу остати и након отпуста из болнице. Када год POPF градуса Б доведе до развоја органске инсуфицијенције, или пак до клиничке нестабилности болесника, када је потребна хируршка интервенција, рекласификација у POPF градуса Ц је неопходна. У таквим случајевим, постоперативна органска инсуфицијенција је дефинисана као потреба за реинтубацијом, хемодијализом, и/или потребну примену инотропних лекова у периоду дужем од 24 часа. Реоперација је обично потребна након неуспешног перкутаног или ендоскопског пласирања дренажа (Шема 1.5).<sup>289</sup>

### 1.9.2 Успорено желудачно пражњење (DGE)

Тачан механизам DGE је и даље недовољно јасан. Често је резултат интра-абдоминалних компликација, као што је настанак POPF или абсцесних колекција, али, врло је вероватно да је операција сама по себи могући узрок настанка. Фактор који доводи до гастропарезе је смањење концентрације мотилина у плазми, што је последица ресекције дуоденума. Као прилог овом говори да се DGE скоро никада не јавља након дисталне панкреатектомије.<sup>281,285,290,291</sup> Поред наведеног, показано је да и постоперативна инфламација панкреаса доприноси повећању учесталости DGE.<sup>292</sup>

**Слика 1.12.** Радиолошка потврда дијагнозе DGE



Материјал из Клинике за општу хирургију ВМА

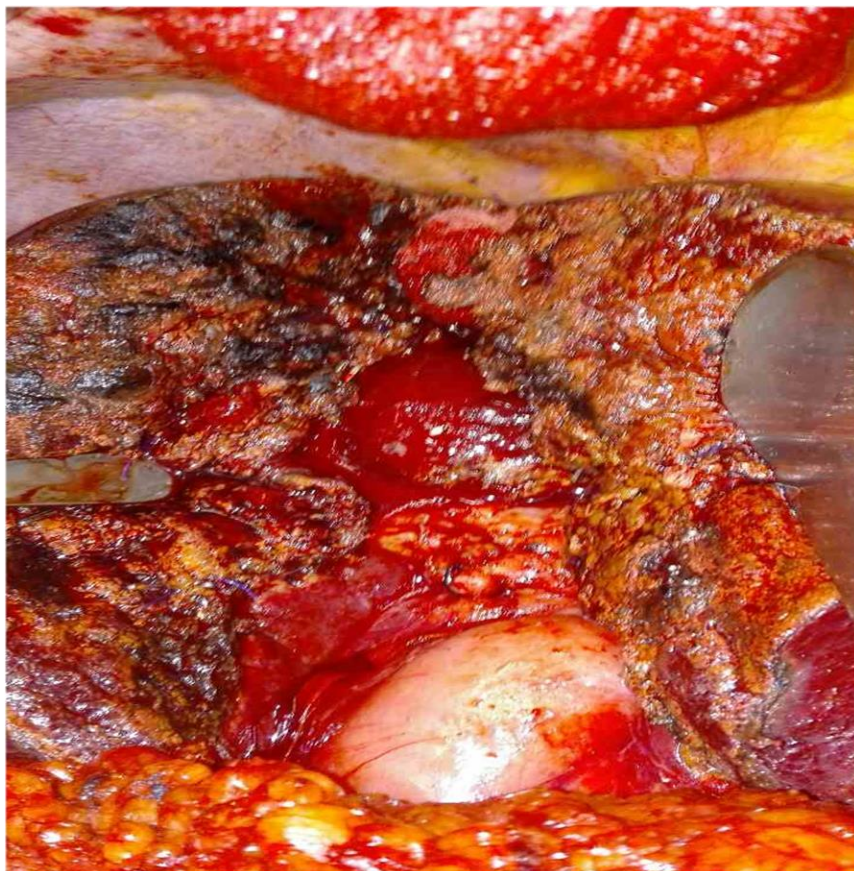
Дефиниција DGE предложена је 2007. године од стране ISGPS.<sup>285</sup> DGE је такође подељено у три градуса; А, Б и Ц. Подела је извршена у зависности од толерисања оралног уноса чврсте хране, потреби примене назогастричне сонде, присуства повраћања и потребама за примену прокинетика. Градус А нема значајних клиничких последица, док градус Б DGE повећава дужину хоспитализације и смањује квалитет живота. У случају градуса Ц, неопходна је примена нутритивне потпоре, у смислу ентералне и/или парентералне исхране, продужена је хоспитализација, болесници имају значајне сметње и дискомфор и овај градус удружен је са појавом других компликација.<sup>285,293</sup>

### 1.9.3 Постоперативно крварење

Синоним за постоперативно крварење након дуоденопанкреатектомије у литератури је постпанкреатектомијско крварење. Ова врста крварења односи се само на болеснике код којих је учињена било каква ресекција панкреаса. Рано постоперативно крварење је обично повезано са настанком коагулопатије или због техничких грешака приликом хемостазе у пределу анастомозе.<sup>294,295</sup> У ово се убраја: крварење из панкреатикојејуналне анастомозе, из улцерације на гастроентеро анастомози, као и крварење у пределу венске анастомозе када је учињена ресекција портне или горње

мезентеричне вене. Касно постоперативно крварење је обично крварење тешког облика, које се јавља као резултат ензимске дигестије артеријског или венског крвно суда настало услед присуства POPF, али и због локалних инфективних фокуса. Најчешћи извор оваквог крварења је из предела крвних судова око панкреаса.<sup>296</sup>

**Слика 1.13.** Постоперативно крварење након цефаличне дуоденопанкреатектомије



Материјал из Клинике за општу хирургију ВМА

Критеријуме за дијагнозу постоперативног крварења након ресекције панкреаса, као и градацију крварења, предложила је ISGPS такође. На основу предлога ове групе, постоперативно крварење подељено је на 3 градуса; А, Б и Ц. Градуси су дефинисани на основу почетка крварења (рано – прошло је мање од 24 часа након операције; касно – прошло је више од 24 часа), тежине крварења, места крварења (интралуминално или екстралуминално), као и утицаја на клиничко стање болесника (количина јединица крви која је потребна за надокнаду).<sup>286</sup> Болесници са градусом А имају мању количину

изгубљене крви у раном постоперативном току, њихово клиничко стање је добро и не захтевају инвазивни третман или инвазивне терапијске процедуре. Код њих је неопходна надокнада течности и трансфузија крви, али највише 3 јединице пуне крви. Болесници са постоперативним крварењем градуса Б имају значајан рани или касни постоперативни губитак крви, те је код њих индикован инвазивни третман. Међутим, њихово клиничко стање је веома ретко животно угрожавајуће. Код болесника са постоперативним крварењем градуса Ц, клиничко стање је тешко нарушено. Крварење се јавља у каснијем постоперативном току и оно је обично масивно. Код таквих болесника је неопходна хитна хируршка интервенција. Наведена категоризација постоперативног крварења након ресекције панкреаса је погодан клинички, али и научни параметар, који адекватно може да процени морталитет, морбидитет и дужину хоспитализације.<sup>286,295,297</sup>

#### 1.9.4 Друге компликације након дуоденопанкреатектомије

Компликације након ресекције панкреаса су неминовне. Поред наведених компликација, које су и најзначајније у хирургији панкреаса и које значајно утичу на морбидитет и морталитет, веома често долази и до других компликација. У те се убрајају и остале специфичне компликације, као што су интра-абдоминалне инфекције, стварање интра-абдоминалних абсцеса, течних колекција, инфекције и дехисценције оперативне ране, али и дехисценције билиодигестивне и гастроентеро анастомозе. Опште компликације обухватају уринарне инфекције, респираторне инфекције, али и системске компликације праћене кардиоваскуларном, хепатичном, бубрежном, респираторном дисфункцијом или инсуфицијенцијом и коагулопатијом. Акутни инфаркт миокарда или други васкуларни инцидент није реткост.<sup>278-283</sup>

#### 1.9.5 Clavien-Dindo класификација

Са правом се може се рећи да је деценијама уназад навјећи значај придаван откривању, дефинисању и категоризацији специфичних компликација након ресекције панкреаса. Јасно су дефинисане специфичне компликације, као што с горе наведене (POPF, DGE и постоперативно крварење). Међутим, остале компликације у појединим студијама су само нотиране, али узрочно-последична веза никада није верификована. Обзиром да ресекционе процедуре на панкреаса прати велики морбидитет, указала се потреба за креирањем

система који ће да обухвати све постоперативне компликации у овој хирургији и да укаже на њихов значај у квалитативном и квантитативном односу.

Clavien-Dindo класификација је иницијално креирана 2004. године у циљу свеобухватне процене постоперативних компликација у општој хирургији.<sup>298</sup> Након две године примене овог класификационог система у општој хирургији (колоректалној, торакалној и трансплантационој), систем је модификован и прилагођен панкреасној хирургији (Табела 1.6). Валидност система је процењена на 633 болесника оперисана дуоденопанкреатектомијом, након чега је ова класификација нашла широку примену у хирургији панкреаса.<sup>279</sup>

**Табела 1.6.** Clavien-Dindo класификација прилагођена хирургији панкреаса

<b>Градус I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Било каква промена у односу на нормални постоперативни ток, али без потреба за примену додатних лекова, хируршких, ендоскопских или радиолошких процедура.</li> <li>- Дозвољени лекови су: антиеметици, антипиретици, аналгетици, диуретици, надокнада електролита и течности, физикална терапија.</li> <li>- Овај градус обухвата и инфекцију оперативне ране која се може третирати у болесничкој постељи</li> </ul>
<b>Grade II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Захтева примену лекова који нису обухваћени у градусу I</li> <li>- Трансуфзија крви и тотална парентерална исхрана*</li> </ul>
<b>Grade IIIa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хируршке, ендоскопске или радиолошке процедуре али без опште анестезије</li> </ul>
<b>Grade IIIb</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хируршке, ендоскопске или радиолошке процедуре у општој анестезији</li> </ul>
<b>Grade Iva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Потенцијалне животно угрожавајуће компликации (компликации ЦНС-а)<sup>+</sup> које захтевају третман у јединицама интензивне неге: Органска дисфункција једног органа (обухватајући и дијализу)</li> </ul>

<b>Grade IVb</b>	- Потенцијалне животно угрожавајуће компликације (компикације ЦНС-а) <sup>+</sup> које захтевају третман у јединицама интензивне неге: Мултиорганска дисфункција
<b>Grade V</b>	- Смртни исход
<b>Суфикс „д“</b>	- Уколико болесник има компликацију у време отпуста из болнице, суфикс „д“ (disability) се додаје без обзира на градус компликације (укључујући и ресекцију панкреасног батаљка). Ово означава да је индиковано праћење болесника због процене компликације и евентуалног развоја нових, или до потпуног опоравка

\*У погледу на DGE: пласирање централног венског катетера због ТПН-а или назојејуналне сонде уз помоћ ендоскопије је Градус IIIа. Међутим, ако је централни венски катетер и даље присутан након операције или пак сонда, онда примена ТПН-а или ентралне исхране спада у Градус II. <sup>+</sup>Интрацеребрално крварење, исхемични удар, субарахноидално крварење, али са изузетком ТИА (транзиторни исхемични атак).

**Модификовано из:** Braga M, Capretti G, Pecorelli N, Balzano G, Doglioni C, Ariotti R, et al. A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery* 2011; 254(5): 702-707.; DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):931-7. ; Aoki S, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Motoi F, Kumamaru H, et al. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 May;24(5):243-251.

Овај скоринг систем показао се као одличан метод за процену и поређење учесталости укупних компликација у различитим студијама. Поред тога, значајан је у интрахоспиталној прогнози, али и у укупном преживљавању болесника оперисаних цефаличном дуоденопанкреатектомијом.<sup>279,299,300</sup> Примена овог класификационог система олакшава анализу учесталости и тежину специфичних компликација, омогућава адекватну процену клиничког стања оперисаних болесника и помаже у одабиру адекватне терапијске процедуре.<sup>301</sup>

## 1.10 АДЈУВАНТНА ХЕМИОТЕРАПИЈА ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ПАНКРЕАСА

Ставови већине онколога али и удружења онколога (Европско удружење за медицинску онкологију – ESMO, Национална свеобухватна мрежа за карцином – NCCN) јесу да је карцином панкреаса „системска“ болести. Због тога, препоруке ових удружења јесу да сви болесници подвргнути ресекцији панкреаса због карцинома треба да примају адјувантну хемиотерапију, па чак укључујући и оне болеснике са pT1N0 болешћу.<sup>302</sup> Због високе стопе за појаву удаљених метастаза и локалног рецидива након радикалне хируршке интервенције, деценијама уназад улагао се велики труд у циљу одабира адекватне адјувантне терапије која би обезбедила што дуже преживљавање и што дужи период без болести. Генерално, код радикално оперисаних болесника стопа појаве локалног рецидива износила је око 50-90%, а метастатске болести (перитонеалне метастазе и метастазе у јетри) око 20-90%.<sup>272,303,304,305</sup> Примењиване су, али се и данас премењују хемиотерапија, радиотерапија и комбинација ове две. Постоје сигурни докази да хемиотерапија продужава укупно преживљавање, међутим ефекти радиотерапије су спорни, а подаци из литературе контроверзни. Оптимална адјувантна терапија ни данас није дефинисана у потпуности, али је потребно отпочети кроз 4 до 6 недеља од оперативног лечења са укупним трајањем око 6 месеци. Међутим, адекватно време отпочињања и дужина трајања адјувантне хемиотерапије није прецизно дефинисана у већини проспективних рандомизираних студија.

Докази који указују да адјувантна хемиотерапија као једини вид адјувантне терапије повећава преживљавање спадају у групу 1А ниова доказа.<sup>306</sup> Оправданост за примену комбинације – хемиорадиотерапије, а поред саме адјувантне хемиотерапије је превенција локалног рецидива на месту ресецираног панкреаса или на остатку панкреаса. Код око 15% болесника који су радикално оперисани у стадијуму I или II болести дошло је до појаве локалног рецидива, а у око 65% болесника истог стадијума болести дошло је до појаве и локалног рецидива и метастатске болести.<sup>307</sup> Врста адјувантне хемиотерапије зависи земље, могућности и толерисања од стране болесника. Најчешће се примењују препарати флуоропиримидина и гемцитабин. Нешто чешће се користи гемцитабин јер се боље толерише и захтева примену једном месечно.<sup>308,309,310</sup> Постоји велики број рандомизираних клиничких студија које су испитивале утицај различитих вртса, доза и режима адјувантне

хемиотерапије на појаву локалног рецидива/метастатске болести и укупног преживљавања болесника оперисаних због карцинома панкреаса (Таблеа 1.7). Тренутно, најбољи ефекат показан је са применом комбинације гемцитабина и капецитабина у смислу најдуже преживљавања и релативно прихватљивог толерисања.<sup>311</sup>

**Табела 1.7.** Адјувантна хемиотерапија код карцинома панкреаса

Студија	Групе	Број болесника	Локални рецидив	Медијана преживљавања (месеци)	Р вредност за преживљавање
<b>GITSG<sup>312</sup></b>	RT/5-FU	21	Није нотирано	20	
	Обс	22	Није нотирано	11	0.03
<b>EORTC<sup>313</sup></b>	RT/5-FU	104	15%	25	
	Обс	103	15%	19	0.208
<b>ESPAC-1<sup>314</sup></b>	5-FU/LV	142	За све болеснике	20	
	Без ХТ	147	62% (35% само локални рецидив)	16	0.011



<b>CONKO-001</b> <sup>309,315</sup>	RT/5-FU/LV	145		14	
	No RT	144		17	0.05
	Gem	186	34%	23	
	Обс	182	41%	20	0.01
<b>RTOG</b> <sup>316</sup>	RT/5-FU + 5-FU	230	28%	17	
	RT/5-FU + Gem	221	23%	20	0.09
<b>ESPAC-3</b> <sup>317</sup>	5-FU	551	Није нотирано	23	
	Gem	537	Није нотирано	24	0.39
<b>ESPAC-4</b> <sup>311</sup>	Gem	366	129 (53%)	25.5	
	Gem+Cap	364	109 (46%)	28.0	0.032

У нашој земљи код свих болесника који су радикално оперисани због карцинома панкреаса предлаже се примена адјувантне хемиотерапије, а без обзира да ли постоје метастазе у регионалним лимфним нодусима или не, да ли постоји или не перинеурална инвазија, као и без обзира који је стадију болести. Адјувантна терапија у нашој земљи обавља се применом гемцитабина или препарата флуоропиримидина, као моно терапију, а у веома ретким случајевима комбинацију терапије гемцитабин и капецитабин.

## **2. ХИПОТЕЗА**

1. Група болесника са PanIN-2 и PanIN-3 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC има значајно дуже преживљавање у односу на групу болесника са PanIN-1 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC.
2. Група болесника са PanIN-2 и PanIN-3 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC значајно чешће развија локални рецидив болести у односу на болеснике са PanIN-1.

### 3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Утврдити разлику између групе болесника са PanIN-2 и PanIN-3 и групе болесника са PanIN-1 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC у односу на дужину преживљавања оперисаних због PDAC главе панкреаса.

2. Утврдити разлику између групе болесника са PanIN-2 и PanIN-3 и групе болесника са PanIN-1 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC у односу на појаву локалног рецидива болести код оперисаних због PDAC главе панкреаса.

3. Утврдити повезаност између броја PanIN-a у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC са дужином преживљавања и појавом локалног рецидива болести код оперисаних због PDAC главе панкреаса.

4. Утврдити разлику између групе болесника са PanIN-2 и PanIN-3 и групе болесника са PanIN-1 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC са другим хистопатолошким карактеристикама PDAC (статус лимфних нодуса, присуство/одсуство лимфатичне, васкуларне и перинеуралне инвазије) у односу на дужину преживљавања оперисаних болесника због PDAC главе панкреаса.

5. Утврдити повезаност између појаве локалног рецидива и дужине преживљавања оперисаних због PDAC главе панкреаса.

6. Утврдити повезаност између врсте и броја PanIN-a у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC са демографским и клиничким карактеристикама болесника (пол, године старости, дужину трајања симптоматологије до постављања дијагнозе, димензију тумора евидентирану радиолошким процедурама, преоперативно постојање жутице, преоперативним вредностима туморског маркера СА 19-9, дужину трајања и врсту оперативне процедуре у ресекцији карцинома главе панкреаса, присуство/одсуство општих и специфичних постоперативних компликација) у односу на дужину преживљавања оперисаних болесника због PDAC главе панкреаса.

## **4. МЕТОД РАДА И ИСПИТАНИЦИ**

### **4.1 ВРСТА СТУДИЈЕ**

Ретроспективно-проспективна опсервациона студија (историјска кохорта).

### **4.2 ИСПИТАНИЦИ**

- Испитаници који ће бити укључени у истраживање обухватиће све оболеле од PDAC у глави панкреаса, оперисане у Клиници за општу хирургију Војномедицинске академије у периоду од јануара 2008. до јануара 2015. године радикалном хируршком интервенцијом;
- Сви болесници су били/биће проспективно праћени у периоду од почетка њихове хоспитализације до јануара 2017. године.

### **4.3 КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ У СТУДИЈУ**

- Студијом ће бити обухваћени сви болесници у наведеном периоду истраживања, радикално оперисани због PDAC у глави панкреаса цефаличном дуоденопанкреатектомијом (72 болесника);
- Болесници који ће бити укључени у студију обухватиће све оболеле од PDAC у глави панкреаса који је примарно ресектабилан (без присуства метастатске и/или узнапредовале болести - одсуство инфилтрације околних крвних судова);
- Потписани пристанак и сагласност болесника за хируршку интервенцију и за учешће у истраживању.

### **4.4 КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИСКЉУЧИВАЊЕ ИЗ СТУДИЈЕ**

- Болесници код којих је доказана узнапредовала и/или метастатска болести преоперативно;
- Болесници код којих је процењено постојање узнапредовале и/или метастатске болести интраоперативно;
- Болесници са смртним исходом који је наступио као последица настанка компликација након хируршке интервенције.

- Болесници код којих не постоји ни једна PanIN лезија у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC.

#### **4.5 ПЕРИОПЕРАТИВНИ ПАРАМЕТРИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА ИСТРАЖИВАЊЕ**

- Код свих болесника преоперативно су била учињена одговарајућа основна испитивања у циљу постављања дијагнозе и утврђивања проширености болести (клинички преглед, ултразвук абдомена (УЗ), лабораторијске анализе (билирубин у серуму, туморски маркер СА 19-9 и др.), рентгенски снимак срца и плућа, компјутеризована томографија (*MSCT*) абдомена). Додатна испитивања, као што су магнетна резонанција абдомена (*MR*) и ендоскопски ултразвук (*EUS*) учињена су код болесника код којих је постављена сумња на постојање узрапредовале болести основним испитивањима (*MSCT* абдомена), како би се иста потврдила или искључила;
- Регистровани преоперативни параметри од значаја за прогнозу и исход оперативног лечења ће обухватити: пол, године старости, вредност укупног билирубина у серуму, вредност туморског маркера СА 19-9 у серуму, *ASA* скор, димензија тумора на *MSCT* прегледу абдомена;
- Интраоперативно су регистровани следећи параметри: димензија PDAC, присуство метастатске болести (карциноза перитонеума, метастазе у јетри), присуство узрапредовале болести (инфилтрација портне и/или горње мезентеричне вене, горње мезентеричне артерије и целијачног стабла), дужина трајања операције и врста цефаличне дуоденопанкреатектомије (класична *Whipple*-ова процедура и пилорус презервирајућа дуоденопанкреатектомија или *Longimre-Traverso* процедура);
- У постоперативном току у случају настанка постоперативних компликација, исте су забележене и обухватале су постојање општих и специфичних компликација. Компликације које су регистроване су обухватале: кардиоваскуларне, респираторне, уринарне, неуролошке, тромбоемболијске, панкреасна фистула, билијарна фистула, гастроинтестинална фистула, интра-абдоминална инфекција, инфекција хируршке ране, успорено желудачно пражњење, постоперативни панкреатитис и постоперативно крварење. Врста и градирање постоперативних компликација биће

процењено уз помоћ *Clavien-Dindo* класификационог система за градацију постоперативних компликација [20].

#### **4.6 ПЕРИОД ПРАЋЕЊА БОЛЕСНИКА**

- Период праћења оперисаних болесника због PDAC у глави панкреаса обухватиће период од јануара 2008. године до јануара 2017. године;
- Праћење болесника у наведеном периоду обављено је/обавиће се путем информација добијених телефонским путем (број телефона из историје болести), као и на основу клиничких и радиолошких (*MSCT* абдомена) прегледа, закључно до јануара 2017. године.

#### **4.7 ПАТОХИСТОЛОШКА АНАЛИЗА ПРЕПАРАТА И ПАТОХИСТОЛОШКИ ПАРАМЕТРИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА ИСТРАЖИВАЊЕ**

- Сви препарати – ресектати оперисаних болесника због PDAC у глави панкреаса биће прегледани независно од стране два патолога на Институту за патологију и судску медицину Војномедицинске академије;
- За бојење исечака узетих из ресектата кориштена је/биће кориштена стандардна хематоксилин/еозин (*H/E*) техника. У случају недовољног броја информација у раније прегледаним патохистолошким узорцима, исти ће бити ревидирани и/или поново сечени и бојени из парафинских калупа ткивних узорака;
- Патолошка анализа препарата обухватиће: највећи дијаметар тумора, градус тумора (добро диферентован – HG1, умерено диферентован – HG2, слабо диферентован – HG3), присуство/одсуство лимфатичне, васкуларне и перинеуралне инвазије, статус лимфних нодуса (број метастатски измењених лимфних нодуса/укупан број одстрањених лимфних нодуса), присуство/одсуство малигнух ћелија у ресекционој маргини, број PanIN–а у 50 видних поља не-неопластичног ткива панкреаса, највећи градус PanIN–а, као и присуство/одсуство и градус PanIN–а на дисталној ресекционој маргини;
- Ресекциони статус се сматра позитивним (R1) уколико су туморске ћелије PDAC нађене унутар 1 милиметра од самог тумора. Лимфатична инвазија се сматра позитивна (L1) уколико је нађено присуство малигнух ћелија и лимфним судовима

око тумора. Васкуларна инвазија се сматра позитивном (V1) уколико су туморске ћелије присутне унутра и/или у зиду крвних судова око тумора (артерије, артериоле, вене, венуле, капилари). Перинеурална инвазија се сматра позитивном (N1) уколико су туморске ћелије нађене у нервним завршецима и њиховим омотачима око тумора.

- PanIN-и ће бити градирани на основу присуства највећег степена диспластичних морфолошких промена измењених дукталних ћелија на 4 типа: PanIN-1a, -1b, -2, -3.
- Градирање PanIN-а биће извршене на следећи начин: дисплазне промене типа PanIN-1a представљају лезије са најмањим степеном морфолошких промена ћелија, док су PanIN-3 лезије, оне са највећим степеном морфолошких промена, што би одговарало постојањем карцинома *in situ*.
- За одређивање стадијума тумора користиће се најновији протокол за преглед ресектата болесника оперисаних због PDAC, базиран на VII TNM класификацији и AJCC/UICC (*American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control*) стејдинг система за карцином панкреаса из 2016. године [21,22].

#### **4.8 ПОДЕЛА БОЛЕСНИКА У ГРУПЕ**

- Укупан број болесника ће бити подељени у две групе, а на основу врсте PanIN-а: 1) прва група обухватиће болеснике са налазом PanIN-1a и PanIN-1b у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC, као PanIN-е највећег степена дисплазије у ресектату, и 2) друга група обухватиће болеснике са налазом PanIN-2 и PanIN-3 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC, као PanIN-е највећег степена дисплазије у ресектату. У другој групи болесника поред налаза PanIN-2 и PanIN-3 у ткиву панкреаса око ресецираног PDAC биће могуће наћи и PanIN-е са нижим степеном дисплазије;

#### **4.9 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА**

Величина узорка израчуната је на основу формуле за израчунавање величине узорка користећи софтверски пакет PASS 11.0 (Power and Sample Size Calculator). На основу претпоставке о разлици преживљавања између испитиваних група од 26% потребно је по 36 пацијената у свакој групи да би се добила значајна разлика за моћ студије од  $1-\beta=0,8$  и ниво грешке  $\alpha=0,05$ . У циљу сагледавања и приказивања свих клиничких,



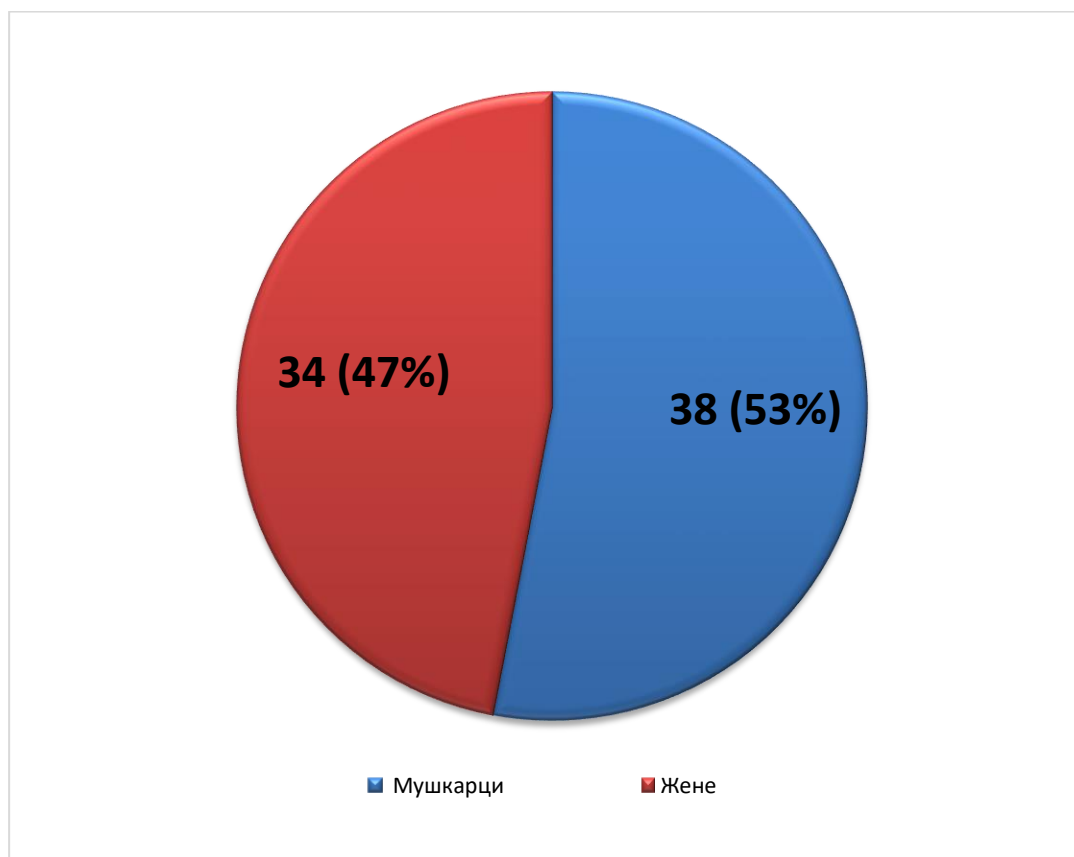
лабораторијских и патолошких обележја у испитиваној популацији користиће се следеће методе дескриптивне статистике: а) мере централне тенденције – аритметичка средина ( $\bar{X}$ ) и медијана ( $med$ ); б) мере варијабилитета – интервал варијације ( $max-min$ ), стандардна девијација ( $SD$ ) и интерквartilни опсег ( $IQR$ ); и в) апсолутни и релативни бројеви. За утврђивање значајности разлике просечних вредности, односно медијана испитиваних клиничких, лабораторијских и патолошких параметара болесника укључених у студију користиће се *Student*-ов  $t$ -тест за невезане узорке или *Mann-Whitney* тест у зависности од нормалности расподеле испитиваних обележја.  $\chi^2$ -тест користиће се при анализи значајности разлике у заступљености категоријалних обележја болесника у односу на врсту PanIN-a, патохистолошки градус тумора и неких клиничких карактеристика болесника. За поређења више група биће коришћен *ANOVA* тест са *Bonferroni* корекцијом уколико буде било потребно. За процену статистичке повезаности између различитих параметара и група биће коришћен *Pearson*-ов и *Spearman*-ов тест корелације. За анализу преживљавања биће кориштена *Kaplan-Meier*-ова анализа са *Log Rank* тестом за поређење преживљавања између болесника са нижим/већим градусом PanIN-a, мањим/већим бројем PanIN-a у не-неопластичном ткиву и нижим/већим патолошким градусом тумора. За анализу предиктора морталитета код свих болесника биће коришћен униваријантни и мултиваријантни *Cox*-ов регресиони модел. Разлике ће бити сматране статистички значајним уколико је  $p$  мањи од 0.05. Сви статистички прорачуни биће урађени кориштењем софтвера *SPSS* (*IBM* корпорација).

## 5. РЕЗУЛТАТИ

У периоду од јануара 2008. до јануара 2015. године у Клиници за општу хирургију Војномедицинске академије оперисано је укупно 82 болесника радикалном хируршком интервенцијом – цефаличном дуоденопанкреатектомијом (PD) због дукталног аденокарцинома панкреаса (PDAC). Код 6 болесника (7%) дошло је до смртог исхода насталог услед постоперативних компликација, тако да су они искључени из истраживања. Код 4 болесника (5%) од преосталих 76 нису нађени PanIN-и у хистопатолошком прегледу, те су и они искључени из истраживања, тако да је ово истраживање обухватило 72 оболела од PDAC.

Студија је обухватила 38 болесника мушког пола (52.8%) и 34 женског пола (47.2%), без статистички значајне разлике између полова по броју болесника ( $p=1.000$ ); графикон 5.1. Демографски подаци оперисаних болесника приказани су на табели 5.1.

**Графикон 5.1.** Дистрибуција оперисаних болесника по полу ( $p=1.000$ )



**Табела 5.1.** Демографски подаци оперисаних болесника

	A.S.	SD	Median	Minimum	Maximum
<b>Старост (год)</b>	59.03	11.28	60.50	31.00	79.00
<b>СА 19.9 (µg/mL)</b>	497.37	727.48	140.65	9.10	2,946.80
<b>CEA (ng/mL)</b>	10.29	21.95	2.80	.00	93.00
<b>CT величина tumora (mm)</b>	37.00	15.15	35.00	12.00	90.00

A.S. – Аритметичка средина; SD – Стандардна девијација

Од укупног броја болесника 23 (31.9%) је имало, а 48 њих није имало дијабетес преоперативно. За једног болесника није било података да ли је имао дијабетес или не преоперативно. Сви болесници са присутним дијабетесом преоперативно били су на *per os* терапији. Од 23 болесника са преоперативним дијабетесом, њих 19 је имало *de novo* дијабетес, што чини 82.6% болесника, а односу на укупан број болесника 26.4%.

Опструктивни иктерус је имало 50 (69.4%) болесника, док код 30.6% оболелих преоперативна жутица није постојала.

На табели 5.2. приказана је анализа оболелих код којих је забележено постојање дијабетеса преоперативно у односу на преоперативне варијабле.

**Табела 5.2.** Однос преоперативних варијабли између болесника са и без дијабетеса

		DM						P value
		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maximum	
<b>СА 19-9 (µg/mL)</b>	da	23	619.36	826.12	148.00	74.00	890.00	0,547
	ne	48	446.14	683.73	116.50	57.50	530.90	
<b>CEA (ng/mL)</b>	da	20	8.70	20.09	2.90	1.90	5.40	0,695
	ne	40	11.12	23.30	2.40	1.70	4.25	
<b>Starost</b>	da	23	62.91	10.54	66.00	57.00	70.00	0,059
	ne	48	57.65	10.94	59.00	52.50	64.00	
<b>CT величина tumora (mm)</b>	da	23	44.83	18.10	40.00	33.00	60.00	<b>0,012</b>
	ne	48	33.77	11.81	34.00	25.00	40.00	

<b>PH veličina tumora (mm)</b>	da	23	39.61	16.57	40.00	30.00	50.00	<b>0,003</b>
	ne	48	29.10	11.43	30.00	20.00	40.00	

Иако није нађена статистички значајна разлика, дијабетес је био присутан код болесника старије животне доби, односно оних старијих од 65 година ( $p=0.059$ ). Статистички значајна разлика нађена је у димензији тумора на СТ снимку између болесника са и без евидентираним дијабетесом преоперативно. Статистички значајно већа димензија тумора била је присутна код болесника код којих је верификовано постојање дијабетеса преоперативно ( $p=0.012$ ). Исто тако, нађена је статистички значајно већа димензија тумора измерена на РН верификацији код болесника са преоперативно верификованим дијабетесом у односу на оне без дијабетеса ( $p=0.003$ ).

На табели 5.3. приказани су преоперативне клиничке варијабле у односу на постојање опструктивног иктеруса узрокованог тумором.

**Табела 5.3.** Однос преоперативних варијабли између болесника са и без опструктивног иктеруса преоперативно.

		<b>Опструктивни Иктерус</b>						<b>P value</b>
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
<b>Godine starosti</b>	da	50	59.42	12.07	62.50	53.00	67.00	0,660
	ne	22	58.14	9.44	58.00	52.00	65.00	
<b>CA 19-9 (µg/mL)</b>	da	50	599.81	777.31	<b>196.40</b>	<b>79.00</b>	<b>821.00</b>	<b>0,002</b>
	ne	22	264.54	545.59	<b>57.50</b>	<b>27.00</b>	<b>150.70</b>	
<b>CEA (ng/mL)</b>	da	42	8.27	20.14	2.65	1.60	4.20	0,441
	ne	19	14.78	25.53	2.90	1.90	9.10	
<b>CT veličina tumora (mm)</b>	da	50	36.40	13.75	35.00	25.00	45.00	0,616
	ne	22	38.36	18.22	35.00	30.00	40.00	
<b>PH veličina tumora (mm)</b>	da	50	31.60	13.63	30.00	20.00	40.00	0,597
	ne	22	33.55	15.79	30.00	25.00	40.00	

Нађена је статистички значајна разлика у вредностима туморског маркера СА 19-9 и постојања опструктивног иктеруса преоперативно. Наиме, код болесника који су имали обструктивни иктерус у преоперативном периоду, вредности овог туморског маркера биле су статистички значајно веће ( $p=0.002$ ).

У овој студији нађен је значајан варијабилитет у броју дана од појаве првих симптома болести (мучнина, губитак на тежини, повраћање, грчеви у стомаку, болови у стомаку, леђима и грудном кошу, губитак апетита, симптоми појаве жутице и други неспецифични симптоми) до постављања дијагнозе и почетка лечења. На табели 5.4 приказан је однос броја дана од појаве симптома до почетка лечења и неких симптома које су болесници наводили у анамнестичким подацима, као и параметрима који су забележени у преоперативном периоду.

**Табела 5.4.** Анализа између неких демографских и клиничких параметара и броја дана до почетка лечења.

		Број дана од појаве првих симптома до почетка лечења						P value
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
<b>Дијабетес</b>	da	22	46.86	45.09	33.50	15.00	60.00	0,736
	ne	47	48.91	58.21	30.00	21.00	60.00	
<b>Опструктивни иктерус</b>	da	50	33.72	23.58	<b>30.00</b>	<b>20.00</b>	<b>45.00</b>	<b>0,002</b>
	ne	20	83.70	84.62	<b>45.00</b>	<b>30.50</b>	<b>105.00</b>	
<b>Пол</b>	muski	37	41.27	37.10	30.00	21.00	45.00	0,619
	zenski	33	55.55	67.52	30.00	21.00	60.00	

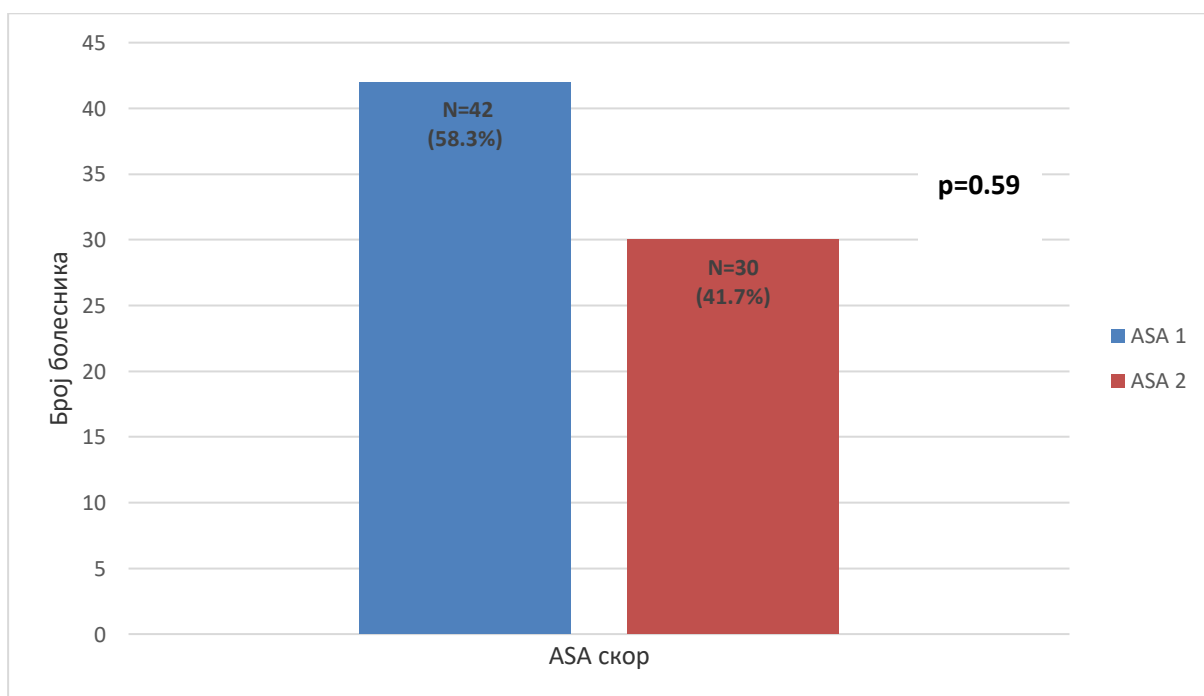
Spearman's rho		
Број дана од појаве првих симптома до почетка лечења		
	Rho	P value
<b>СТ величина тумора (mm)</b>	-.096	.429
<b>Старост</b>	-.167	.166

Није нађена статистички значајна разлика у симптомима везаним за дијабетес и времена у постављању дијагнозе PDAC главе панкреаса. Такође, слична дистрибуција је по полу и годинама старости болесника, са просечним протеклим временом од почетка првих симптома до постављања дијагнозе од  $49.2\pm 43.8$  дана, а без статистички значајне разлике у

овим демографским и клиничким варијаблама. Међутим, код болесника код којих се јавио опструктивни иктерус, временски интервал од појаве првих симптома до почетка лечења, односно постављања дијагнозе био је значајно краћи ( $p=0.002$ ).

ASA скор (American Society of Anaesthesiologists') оперисаних болесника приказан је на графикону 5.2.

**Графикон 5.2.** Дистрибуција оперисаних болесника на основу ASA скорa



У испитиваној групи од 72 болесника који су оперисани, није било болесника који су имали ASA скор 3.

На табели 5.5 приказана је анализа између ASA скорa, демографских и клиничких карактеристика болесника преоперативно.

Таблеа 5.5. ASA скор, демографске и клиничке карактеристике болесника.

		ASA						P value
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75	
Број дана од појаве првих симптома до почетка лечења	1	40	45.40	38.89	30.00	21.00	60.00	0,825
	2	30	51.47	69.32	30.00	20.00	45.00	
Godine starosti	1	42	52.76	9.97	54.00	47.00	60.00	<0,001
	2	30	67.80	5.89	68.50	64.00	73.00	
CA 19-9 (µg/mL)	1	42	534.15	773.01	149.35	56.00	609.00	0,511
	2	30	445.88	667.96	115.50	69.00	398.00	
CEA (ng/mL)	1	35	13.63	24.60	3.10	2.00	7.50	0,031
	2	26	5.80	17.24	1.99	1.60	3.20	
CT величина тумора (mm)	1	42	40.36	15.70	37.50	30.00	50.00	0,020
	2	30	32.30	13.20	31.50	20.00	38.00	
PH величина тумора (mm)	1	42	33.93	14.56	31.00	25.00	40.00	0,245
	2	30	29.77	13.65	30.00	20.00	40.00	

		ASA				P value
		1		2		
		Count	Column N %	Count	Column N %	
Опструктивни иктерус	da	28	66.7%	22	73.3%	0,545
	ne	14	33.3%	8	26.7%	
Пол	muski	20	47.6%	18	60.0%	0,300
	zenski	22	52.4%	12	40.0%	

Нађена је статистички значајна разлика у старосној доби између група болесника у односу на ASA скор ( $p < 0.001$ ). Оболели у групи са ASA скором 1 имали су статистички значајно веће вредности туморског маркера CEA у серуму на супрот болесницима са ASA скором 2 ( $p = 0.031$ ). Оболели са већом димензијом тумора на CT прегледу припадали су групи болесника са ASA скором 1 са статистички значајном разликом између ASA групе 1 и 2 ( $p = 0.020$ ).

Од 72 болесника, 48 (66.7%) је оперисано пилорус презервирајућом дуоденопанкреатектомијом (PPPD) или *Longmire-Traverso* процедуром, а 24 (33.3%) класичном Whipple-овом процедуром (SW) (Табела 5.6).

**Табела 5.6.** Дужина трајања операције у односу на тип процедуре

	Тип процедуре	N (%)	A.S.	SD	P value
Дужина трајања операције (min)	PPPD	48 (67%)	276.8	53.5	0.46
	SW	24 (33%)	286.7	53.4	
	Укупно	72 (100%)	279.6	53.9	

A.S. – Аритметичка средина; SD – Стандардна девијација; PPPD – пилорус презервирајућа дуоденопанкреатектомија; SW – стандардна Whipple-ова процедура

Није нађена статистички значајан разлика у дужини трајања операције између групе болесника са и без постојања опструктивног иктеруса преоперативно ( $p=0.719$ ). Такође, није нађена значајна корелација између дужине трајања операције и СТ величине тумора ( $r=0,143$ ;  $p=0,231$ ).

Свеукупно, постоперативне компликације, укључујући опште и специфичне, *major* и *minor* компликације, јавиле су се код укупно 44 болесника (61.1%). Постоперативне компликације приказане су на табели 5.7.



**Таблеа 5.7.** Постоперативне компликације

		N	%
<b>Компликација</b>	Не	28	38.9
	Да	44	61.1
<b>DGE</b>	Да	16	22.2
	Не	56	77.8
<b>POPF</b>	Да	15	20.8
	Не	57	79.2
<b>POBF</b>	Да	6	8.3
	Не	66	91.7
<b>Постоперативно крварење</b>	Да	10	13.9
	Не	62	86.1
<b>Реоперације</b>	Да	12	16.7
	Не	60	83.3

DGE – Успорено желудачно пражњење; POPF – Постоперативна фистула панкреаса; POBF – Постоперативна билијарна фистула

На основу старе класификације и дијагностичких критеријума за POPF, 20.8% оперисаних су имали ову компликацију, што укључује фистуле категорија А, Б и Ц. Међутим, на основу нових дијагностичких критеријума и класификације за POPF<sup>289</sup>, клинички релевантну фистулу (градус Б и Ц) имало је укупно 7 болесника, што чини 9.7% од укупног броја оперисаних. Код 8 болесника који су сврстани у категорију болесника са POPF, јавила се тзв. биохемијска фистула панкреаса, која није утицала на клинички ток болесника, дужину хоспитализације и укупно преживљавање.

На основу *Clavien-Dindo* класификационог система, постоперативне компликације су дефинисане и градиране на следећи начин и приказане на табели 5.8.

**Табела 5.8.** Постоперативне компликације болесника дефинисане и забележене на основу *Clavien-Dindo* класификационог система

		<b>N*</b>	<b>%</b>
<b><u>Тип компликације А</u></b>	<b>Инфекција<sup>а</sup></b>	6	13.6
	<b>Фистула<sup>б</sup></b>	14	31.8
	<b>Крварење / хематом<sup>с</sup></b>	7	15.9
	<b>DGE / мучнина и повраћање</b>	15	34.1
	<b>Кардиопулмоналне<sup>д</sup></b>	2	4.5
<b><u>Тип компликације В</u></b>	<b>Без компликација</b>	28	63.6
	<b>Инфекција<sup>а</sup></b>	3	6.8
	<b>Фистула<sup>б</sup></b>	5	11.4
	<b>Крварење / хематом<sup>с</sup></b>	5	11.4
	<b>DGE / мучнина и повраћање</b>	1	2.3
	<b>Инсуфицијенција јетре</b>	1	2.3
<b>Градус највеће компликације<sup>е</sup></b>	<b>I</b>	2	4.5
	<b>II</b>	18	40.9
	<b>IIIa</b>	9	20.5
	<b>IIIb</b>	9	20.5
	<b>IVa</b>	4	9.1
	<b>IVb</b>	2	4.5

<sup>a</sup> Инфекција се односи на појаву инфекције ране, интра-абдоминалну инфекцију са или без појаве интра-абдоминалног апсцеса, уринарну или респираторну инфекцију,

<sup>b</sup> Постојање фистуле дефинише присуство POPF, POBF или било које друге фистуле; Болесници су могли имати једну или више фистула у исто време или у било ком периоду током хоспитализације,

<sup>c</sup> Крварење се односи на појаву интра-абдоминалног крварења у постоперативном периоду, било да захтева хируршку реинтервенцију или не; крварење на месту оперативног реза; Хематом се односи на појаву коагулисане крви у пределу оперативног реза, трбушног зида или интра-абдоминално,

<sup>d</sup> Кардиопулмоналне компликације односе се на појаву кардиоваскуларне инсуфицијенције или респираторне инсуфицијенције настале услед акутног догађаја у постоперативном периоду који обухватају појаву акутног инфаркта миокарда, нестабилне ангине пекторис, плућне тромбоемболије и поремећај срчаног ритма,

<sup>e</sup> Највећи градус компликације одређен је као највећа компликација из оба типа (А и Б), а на основу градивног система *Clavien-Dindo* класификације,

\*Болесници могу имати у исто или у различито време, или у било ком периоду током хоспитализације неку од компликација из типа А и Б.

У постоперативном периоду код 12 (16.7%) болесника била је индикована реоперација због озбиљних компликација. Код 5 болесника реоперација је била индикована због постоперативног крварења, код 6 због појаве постоперативне фистуле (POPF, POBF или било које гастроинтестиналне фистуле) и код једног оболелог због интра-абдоминалне инфекције. Болесници који су реоперисани чинили су 9 болесника са *Clavien-Dindo* градусом IIIb, 2 болесника са *Clavien-Dindo* градусом IVa и једним болесником са *Clavien-Dindo* градусом IVb. Студијска група од 72 оперисана болесника обухватила је само болеснике који нису имали ране и касне постоперативне компликације са смртним исходом, тако да ниједан болесник није имао *Clavien-Dindo* градус V.

TNM класификациони систем као и стадијум болести оперисаних приказан је на табели 5.9.

**Табела 5.9.** TNM класификација и стадијум болести оперисаних

		N	%
<b>T</b>	1	17	23.6
	2	23	31.9
	3	32	44.4
<b>N</b>	0	28	38.9
	1	44	61.1
<b>M</b>	0	72	100.0
<b>Стадијум</b>	Ia	10	13.9
	Ib	8	11.1
	IIa	10	13.9
	IIb	44	61.1

T – тумор; N – статус лимфних нодуса; M - метастазе

У студијској групи од 72 оперисана болесника због PDAC главе панкреаса, највећи број оних је био са тумором T3 и то њих 44.4%, N1 и то 61.1%, док ниједан болесник није имао метастатску болест, што је био и искључујући критеријум у студији. Највећи број болесника имао је стадијум болести IIb и то укупно 44 (61.1%) болесника.

На табели 5.10 приказане су карактеристике тумора на патохистолошкој анализи.

**Табела 5.10.** Патохистолошка анализа ресецираних PDAC главе панкреаса.

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>HG градус</b>	1	10	13.9
	2	46	63.9
	3	16	22.2
<b>R статус</b>	R0	58	80.6
	R1	14	19.4
<b>L статус</b>	L0	42	58.3
	L1	30	41.7
<b>V статус</b>	V0	61	84.7
	V1	11	15.3
<b>p статус</b>	n0	22	30.6
	n1	50	69.4

HG – хистолошки градус тумора; R – ресекциони статус; L – лимфатична инвазија; V – васкуларна инвазија; p – перинеурална инвазија

На табели 5.11 приказан је статус одстрањених лимфних нодуса током операције као и однос позитивних и одстрањених лимфних нодуса (LN однос).

**Табела 5.11.** Статус одстрањених лимфних нодуса код 72 оперисана болесника

	<b>N</b>	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
LN однос	72	0,1053	0,00	0,71
Број одстрањених лимфних нодуса	72	14,50	4	40
Број позитивних лимфних нодуса	72	2,00	0	15

Из табеле види се да је медијана укупног броја одстрањених лимфних нодуса била 14 (4-40), док је број позитивних лимфних нодуса био 2 (0-15). Као параметар позитивних лимфних нодуса у даљем делу истраживања је кориштен LN однос (однос позитивних и одстрањених лимфних нодуса). У даљој анализи података извршена је подела броја одстрањених лимфних нодуса, броја позитивних лимфних нодуса и LN односа у односу на врсту изведене операције.

**Табела 5.12.** Статус лимфних нодуса у односу на врсту изведене операције

	Тип операције	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	P value
<b>LN однос</b>	PPPD	48	0,18	0,20	0,14	0,00	0,71	0.639
	SW	24	0,12	0,17	0,06	0,00	,60	
<b>Број одстрањених лимфних нодуса</b>	PPPD	48	14,83	6,86	14,50	4	39	0.122
	SW	24	16,46	8,35	16,00	5	40	
<b>Број позитивних лимфних нодуса</b>	PPPD	48	2,79	2,97	2,00	0	10	0.09
	SW	24	2,75	3,90	1,00	0	15	

PPPD – пилорус презервирајућа дуоденопанкреатектомија; SW – стандардна Whipple-ова процедура

На табели 5.13 приказана је дистрибуција између LN односа и патохистолошких карактеристика тумора, самог препарата и стадијума болести.

Табела 5.13. LN односа, патохистолошке карактеристике тумора и стадијум болести

		LN ratio						
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25		Percentile 75
HG градус	1	10	0.05	0.10	0.00	0.00	0.06	<p><b>p&lt;0.0001</b></p> <p><b>Kruskal-Wallis Test=16.122</b></p>
	2	46	0.14	0.19	0.06	0.00	0.18	
	3	16	0.31	0.17	0.30	0.21	0.39	
R статус	R0	58	0.15	0.18	0.09	0.00	0.29	p=0.138
	R1	14	0.23	0.22	0.16	0.06	0.36	Z=-1.481
L статус	L0	42	0.06	0.11	0.00	0.00	0.07	<p><b>p&lt;0.0001</b></p> <p><b>Z=-6.058</b></p>
	L1	30	0.31	0.19	0.30	0.15	0.39	
V статус	V0	61	0.15	0.19	0.08	0.00	0.29	p=0.1
	V1	11	0.24	0.20	0.22	0.05	0.37	Z=-1.646
n статус	n0	22	0.11	0.16	0.00	0.00	0.18	p=0.092
	n1	50	0.19	0.20	0.12	0.00	0.30	Z=-1.682
Стадијум	Ia	10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<p><b>p&lt;0.0001</b></p> <p><b>Kruskal-Wallis Test=53.806</b></p>
	Ib	8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	IIa	10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	IIb	44	0.27	0.18	0.24	0.12	0.37	
T	1	17	0.12	0.18	0.00	0.00	0.19	p=0.419
	2	23	0.20	0.21	0.18	0.00	0.30	<p>Kruskal-Wallis Test=1.74</p>
	3	32	0.16	0.19	0.11	0.00	0.24	
N	0	28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<b>p&lt;0.0001</b>
	1	44	0.27	0.18	0.24	0.12	0.37	<b>Z=-7.335</b>

HG – хистолошки градус тумора; R – ресекциони статус; L – лимфатична инвазија; V – васкуларна инвазија; n – перинеурална инвазија; T – тумор; N – статус лимфних нодуса

Нађена је статистички значајна разлика, односно значајно већа вредност LN односа уколико је лимфатична инвазија била присутна (L1), као и у случају позитивних лимфних нодуса ( $p < 0.0001$ ,  $Z = -6.058$  и  $p < 0.0001$ ,  $Z = -7.335$ ). Такође, нађена је статистички значајна разлика, односно статистички значајно већа вредност LN односа уколико је HG био већи и уколико је стадијум болести био већи ( $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis Test=16.122 и  $p < 0.0001$ , Kruskal-Wallis Test=53.806). Поред тога, нађена је статистички значајна позитивна корелација између LN односа и HG ( $p < 0.0001$ ,  $\rho = 0.468$ ). У следећем делу испитивања, код свих болесника вршена је анализа PanIN-а око ресецираног тумора главе панкреаса и то: највећи градус PanIN-а око ресецираног PDAC, број PanIN-а на 50 видних поља и статус PanIN-а на ресекционој ивици панкреаса. На табели 5.14 приказан је статус PanIN-а у ресецираном препарату.

**Табела 5.14.** Статус PanIN-а у ресецираном препарату

	<b>PanIN (тип)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ресекциона ивица панкреаса (највећи градус)</b>	0	45	62.5
	1a	10	13.9
	1b	6	8.3
	2	6	8.3
	3	5	6.9
<b>Ресекциона ивица панкреаса (позитивност)</b>	da	27	37.5
	ne	45	62.5
<b>Највећи градус (у не неопластичном ткиву панкреаса око PDAC)</b>	1a	17	23.6
	1b	19	26.4
	2	21	29.2
	3	15	20.8



Из приказане табеле види се су сви болесници имали налаз PanIN-a у ненеопластичном ткиву око PDAC, с тим да је највећи градус ових лезија код већине болесника био PanIN-2 (29.2%). Од укупног броја болесника, 27 (37.5%) њих је имало налаз PanIN-a на ресекционој ивици панкреаса, од којих су већина имали PanIN-1a као највећи градус ових лезија на ресекционој ивици, њих 10 (13.9%). Укупно, број PanIN-a на 50 видних поља у не неопластичном ткиву панкреаса око PDAC био је 5 (1-15).

У односу на РН величину (највећи дијаметар) тумора урађена је анализа највећег градуса PanIN-a у ненеопластичном ткиву око тумора, што је приказано на табели 5.15.

**Табела 5.15.** Величина тумора на РН и највећи градус PanIN-a

		РН величина тумора (мм)						
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75	
Највећи градус	1a	17	24.12	11.93	22.00	13.00	35.00	<b>p&lt;0.0001</b>
PanIN-a	1b	19	29.47	8.91	30.00	24.00	35.00	
	2	21	35.24	15.29	30.00	30.00	40.00	<b>rho=0.410</b>
	3	15	40.53	15.88	40.00	40.00	50.00	

Нађена је статистички значајна позитивна корелација између РН величине тумора и највећег градуса PanIN-a ( $p<0.0001$ ,  $\rho=0.410$ ). Наиме, што је димензија тумора била већа на РН анализи, то је градус PanIN-a у ткиву панкреаса око PDAC такође био већи.

На табели 5.16 приказан је однос између укупног броја PanIN-a на 50 видних поља у не неопластичном ткиву панкреаса око тумора, стадијума болести и патохистолошким карактеристикама тумора.

**Табела 5.16.** Однос између броја PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC, стадијума болести и карактеристикама тумора.

<b>Број PanIN-а на 50 видних поља око PDAC</b>								
		<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Standard Deviation</b>	<b>Median</b>	<b>Percentile 25</b>	<b>Percentile 75</b>	
<b>Стадијум</b>	<b>Ia</b>	10	3.1	1.5	3.0	2.0	4.0	<b>p=0.010</b>  <b>Kruskal-Wallis</b> <b>H=10.488</b>
	<b>Ib</b>	8	3.6	2.4	3.5	1.5	5.5	
	<b>IIa</b>	10	6.1	1.4	6.0	5.0	7.0	
	<b>IIb</b>	44	5.0	3.0	4.5	3.0	6.5	
<b>T</b>	<b>1</b>	17	3.8	2.2	3.0	2.0	5.0	p=0.144
	<b>2</b>	23	4.4	2.5	5.0	2.0	6.0	Kruskal-Wallis H=3.876
	<b>3</b>	32	5.4	3.0	5.0	3.0	6.5	
<b>N</b>	<b>0</b>	28	4.3	2.2	5.0	2.0	6.0	p=0.629
	<b>1</b>	44	5.0	3.0	4.5	3.0	6.5	Z=-0.484
<b>R статус</b>	<b>R0</b>	58	4.2	2.4	4.0	2.0	5.0	<b>p&lt;0.0001</b>
	<b>R1</b>	14	7.0	2.7	7.0	6.0	9.0	<b>Z=-3.609</b>
<b>L статус</b>	<b>L0</b>	42	4.7	2.7	5.0	2.0	6.0	p=0.863
	<b>L1</b>	30	4.7	2.8	4.0	3.0	7.0	Z=-0.173
<b>V статус</b>	<b>V0</b>	61	4.7	2.7	5.0	3.0	6.0	p=0.918
	<b>V1</b>	11	4.9	3.1	4.0	2.0	7.0	Z=-0.103
<b>n статус</b>	<b>n0</b>	22	4.0	2.3	3.0	2.0	5.0	p=0.123, Mann-Whitney U=425
	<b>n1</b>	50	5.0	2.9	5.0	3.0	6.0	

R – ресекциони статус; L – лимфатична инвазија; V – васкуларна инвазија; n – перинеурална инвазија; T – тумор; N – статус лимфних нодуса

Нађена је статистички значајна разлика, односно статистички значајно већи број PanIN-a у 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC код већег стадијума болести ( $p=0.010$ , Kruskal-Wallis  $H=10.488$ ) и у случајевима R1 статуса ( $p<0.0001$ ,  $Z=-3.609$ ).

На табели 5.17 приказане су корелације између патохистолошких карактеристика тумора.

**Табела 5.17.** Корелације између патохистолошких карактеристика тумора и PanIN-a.

		Корелације					
		Највећи градус PanIN-a	PH величина тумора	HG градус	Број PanIN-a на 50 видних поља	PanIN-и на ресекционој ивици	
Spearman's rho	Највећи градус PanIN-a	Correlation Coefficient	1,000	,410**	-,307**	,607**	,463**
		<b>P (2-tailed)</b>	.	<b>0,000</b>	<b>0,009</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
		N	72	72	72	72	72
		PH величина тумора	Correlation Coefficient	,410**	1,000	-,075	,280*
	<b>P (2-tailed)</b>		<b>0,000</b>	.	0,530	0,017	0,327
	N		72	72	72	72	72
	HG градус		Correlation Coefficient	-,307**	-,075	1,000	-,329**
		<b>P (2-tailed)</b>	<b>0,009</b>	0,530	.	<b>0,005</b>	0,184
		N	72	72	72	72	72
		Број PanIN-a на 50 видних поља	Correlation Coefficient	,607**	,280*	-,329**	1,000
	<b>P (2-tailed)</b>		<b>0,000</b>	0,017	<b>0,005</b>	.	<b>0,000</b>
	N		72	72	72	72	72
	PanIN-и на ресекционој ивици		Correlation Coefficient	,463**	,117	-,158	,481**
		<b>P (2-tailed)</b>	<b>0,000</b>	0,327	0,184	<b>0,000</b>	.
		N	72	72	72	72	72

\*\* Корелација је значајна на нивоу 0.01 (2-tailed).

\* Корелација је значајна на нивоу 0.05 (2-tailed).

Нађена је статистички значајна корелација између димензије тумора и највећег градуса PanIN-a, што је и раније показано. Са већом димензијом PDAC расте градус PanIN-a око тумора. Нађена је статистички значајна негативна корелација између хистолошког градуса тумора (HG) и највећег градуса PanIN-a ( $p=0.009$ ). Наиме, код болесника са већим хистолошким градусом тумора (HG 2 или 3) налаз PanIN-a око тумора био је мањег градуса и обрнуто. Поред тога, нађено је да највећи градус PanIN-a око ресецираног тумора у статистички значајно позитивној корелацији са бројем PanIN-a на 50 видних поља око тумора ( $p<0.0001$ ). Такође, што је већи градус PanIN-a био присутан око ресецираног тумора, то је налаз PanIN-a на ресекционој маргини био позитиван ( $p<0.0001$ ). Добијена је негативна статистички значајна корелација између хистолошког градуса PDAC и броја PanIN-a на 50 видних поља око тумора ( $p=0.005$ ). Код болесника са нижим хистолошким градусом тумора број PanIN-a у ткиву панкреаса око тумора је био значајно већи. Ова анализа показала је да тумори са већим хистолошким градусом (HG 2 или 3) су мањи и имају мањи број и мањи градус PanIN-a око самог тумора. Иако није била статистички значајна, постојала је негативна корелација између хистолошког градуса тумора и налазом PanIN-a на ресекционој маргини ( $\rho=-0.158$ ,  $p=0.184$ ). Ово упућује на обрнут однос између хистолошког градуса PDAC и налаза самих PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса.

У даљем делу истраживања болесници су подељени у две групе у зависности од највећег градуса PanIN-a, како је описано у методама. На табели 5.18. приказане су разлике у неким варијаблама између група.

**Табела 5.18.** Разлике у старосној доби и димензије тумора између две групе болесника

		<b>Највећи градус PanIN-a</b>						<b>P value, t-test</b>
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Perc 25	Perc 75	
<b>Године старости</b>	1a i 1b	36	55.58	12.88	57.50	45.50	65.0	<b>0.009</b>
	2 i 3	36	62.47	8.24	63.50	56.00	68.50	<b>-2.703</b>
<b>СТ величина тумора (мм)</b>	1a i 1b	36	31.03	12.70	30.00	20.00	36.50	<b>0.001</b>
	2 i 3	36	42.97	15.20	40.00	30.00	52.50	<b>-3.619</b>
<b>РН величина тумора (мм)</b>	1a i 1b	36	26.94	10.64	30.00	17.50	35.00	<b>0.001</b>
	2 i 3	36	37.44	15.54	40.00	30.00	42.50	<b>-3.346</b>

Болесници у групи 2 били су статистички значајно старији него болесници у групи 1 ( $t=-2.703$ ,  $p=0.009$ ). Болесници у групи 2, односно болесници са највећим градусом PanIN-a (градус 2 и 3), имали су статистички значајно већу тумор, како на СТ прегледу, тако и на РН верификацији ( $t=-3.619$ ,  $p=0.001$ ;  $t=-3.346$ ,  $p=0.001$ ).

У даљој анализи процењена је разлика између стадијума болести и патохистолошких карактеристика ресектата а у односу на две групе болесника.

**Табела 5.19.** Разлике између две групе болесника у односу на стадијум болести и патохистолошке карактеристике ресектата

		Група				
		1 (PanIN-1a, -1b)		2 (PanIN-2, -3)		
		N	%	N	%	
Стадијум	Ia	7	19.4	3	8.3	<b>P=0.017</b> , Chi-square=10.00
	Ib	6	16.7	2	5.6	
	IIa	1	2.8	9	25.0	
	IIb	22	61.1	22	61.1	
R статус	R0	30	83.3	28	77.8	P=0.551, Chi-square=0.355
	R1	6	16.7	8	22.2	
L статус	L0	20	55.6	22	61.1	P=0.633, Chi-square=0.229
	L1	16	44.4	14	38.9	
V статус	V0	31	86.1	30	83.3	P=0.743, Chi-square=0.107
	V1	5	13.9	6	16.7	
n статус	n0	14	38.9	8	22.2	P=0.125, Chi-square=2.356
	n1	22	61.1	28	77.8	
T	1	10	27.8	7	19.4	<b>P=0.014</b> , Chi-square=8.551
	2	16	44.4	7	19.4	
	3	10	27.8	22	61.1	
N	0	14	38.9	14	38.9	P=1, Chi-square=0.00
	1	22	61.1	22	61.1	

R – ресекциони статус; L – лимфатична инвазија; V – васкуларна инвазија; n – перинеурална инвазија; T – тумор; N – статус лимфних нодуса

Нађена је статистички значајна разлика између група у стадијуму болести (Chi-square=10.000,  $p=0.017$ ) и у туморском стадијуму T, TNM класификације (Chi-square=8.551,  $p=0.014$ ).

На табели 5.20 приказана је разлике између две групе болесника у односу на број PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора.

**Табела 5.20.** Разлике у броју PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC између група

		Групе					
		N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75
<b>p&lt;0.0001, Z=-4.561</b>							
Број PanIN-а на 50 видних поља око PDAC	<b>1a i 1b</b>	36	3.3	1.9	3.0	2.0	5.0
	<b>2 i 3</b>	36	6.1	2.7	6.0	4.5	7.0

Нађено је да су болесници у групи 2, односно они са већим градусом PanIN-а, имали статистички значајно већи број PanIN-а у 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC него болесници у групи 1, односно они са мањим градусом PanIN-а. Наиме, медијана броја PanIN-а у првој групи била је 3, за разлику медијане од 6 у другој групи болесника ( $Z=-4.561$ ,  $p<0.0001$ ). На табели 5.21 приказана је дистрибуција PanIN-а на ресекционој маргини панкреаса у обе групе болесника.

**Табела 5.21.** Дистрибуција PanIN-а на ресекционој маргини у обе групе болесника и код свих болесника заједно

		PanIN-и на ресекционој маргини					Укупно	
		0	1a	1b	2	3		
<b>p&lt;0.0001, Z=-3.708</b>								
Група	<b>1a i 1b</b>	N	29	6	1	0	0	36
		% у групи	80.6%	16.7%	2.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	<b>2 i 3</b>	N	16	4	5	6	5	36
		% у групи	44.4%	11.1%	13.9%	16.7%	13.9%	100.0%
Укупно		N	45	10	6	6	5	72
		% у групи	62.5%	13.9%	8.3%	8.3%	6.9%	100.0%

Из табеле се види да је учесталији налаз PanIN-а на ресекционој маргини био код болесника у другој групи, односно код оних са већим градусом PanIN-а. Поред тога, код болесника у групи 2 чешће се налазио већи градус PanIN-а на ресекционој маргини него код болесника у групи 1 ( $Z=-3.708$ ,  $p<0.0001$ ). Гледавши укупан број болесника (72), код

њих 27 (37.5%) PanIN-и су били идентификовани на ресекционој маргини. PanIN-и на ресекционој маргини били су нађени код 7 (19.4%) болесника у групи 1 од укупно 36 болесника из те група. Код болесника у групи 2, PanIN-и на ресекционој маргини били су нађени код 20 (55.6%), од укупно 36 болесника из те групе, што је представљало значајну разлику између ове две групе (Chi-Square=10.015, p=0.002).

На табели 5.22 приказан је однос између R статуса и статуса PanIN-а у препарату

**Табела 5.22.** Однос између R статуса и статуса PanIN-а у препарату

	R статус		p вредност
	0	1	
<b>PanIN (N)</b>			
-1A и -1B	30 (83,3%)	6 (16,7%)	0,551 <sup>a</sup>
-2 и -3	28 (77,8%)	8 (22,2%)	
<b>PanIN на ресекционој маргини (N)</b>			
Да	20 (74,1%)	7 (25,9%)	0,282 <sup>a</sup>
Не	38 (84,4%)	7 (15,6%)	
<b>Број PanIN-а на 50 видних поља Median (Range)</b>	4 (2-5)	7 (6-9)	<0.001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Pearson Chi square test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test

Нађена је статистички значајна разлика у броју PanIN-а у 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC између болесника са R0, односно R1 ресекцијом. Наиме, болесници са R1 статусом имали су значајно већи број PanIN-а у 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC.

Од јануара 2008. до јануара 2017. године, колика је била дужина трајања студије код 72 оперисана болесника због PDAC у глави панкреаса, кумулативна медијана



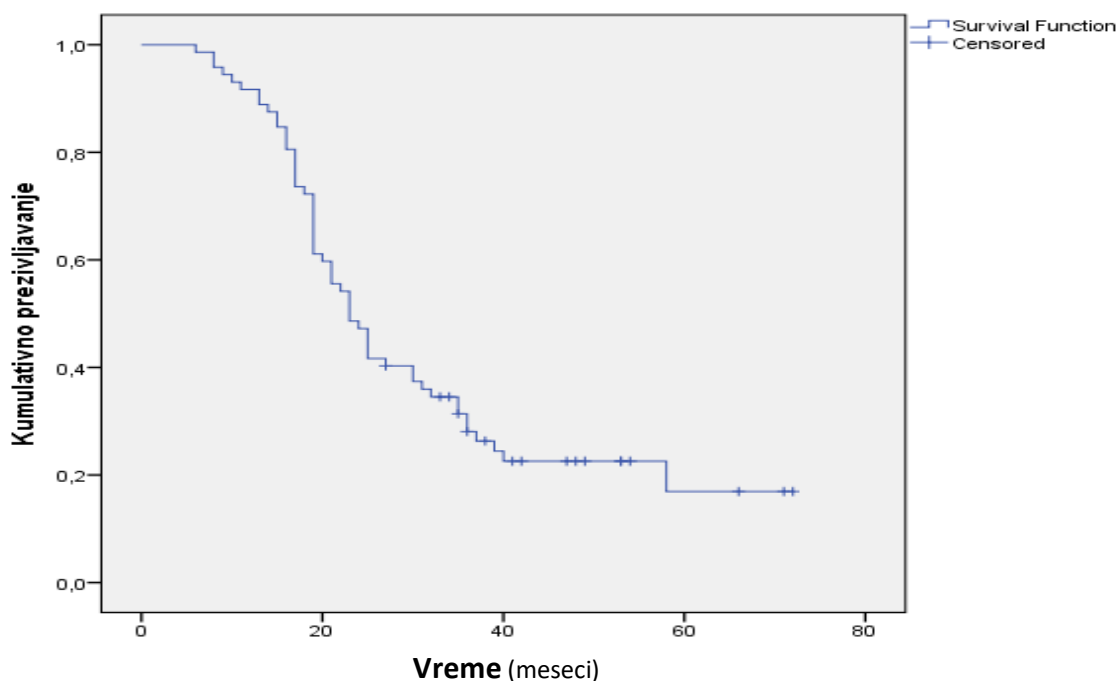
преживљавања за овај период износила је 23 месеца (Табела 5.23 и Графикон 5.3), односно средње укупно преживљавање (95% CI) износило је 32 (27-38) месеца.

**Табела 5.23.** Кумулативно преживљавање код 72 оперисана болесника

Аритметичке средине и медијане укупног преживљавања (месеци)							
Mean				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
32.386	2.611	27.268	37.503	23.000	1.696	19.675	26.325

Вредности аритметичке средине и медијане су изражене у месецима.

**Графикон 5.3.** Кумулативно преживљавање код 72 оперисана болесника (Kaplan-Meier)



У наведеном периоду праћења оперисаних 17 болесника је преживело, док је њих 55 преминуло због основне болести, односно појаве локалног рецидива, метастаза у јетри или обоје. У односу на пол, није било статистички значајне разлике у преживљавању између мушкараца и жена (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=0.261, p=0.610).

У односу на стадијум болести, нађено је статистички дуже преживљавање болесника нижег стадијума болести (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=018,857,  $p < 0.0001$ ) (Табела 5.24 и Графикон 5.4).

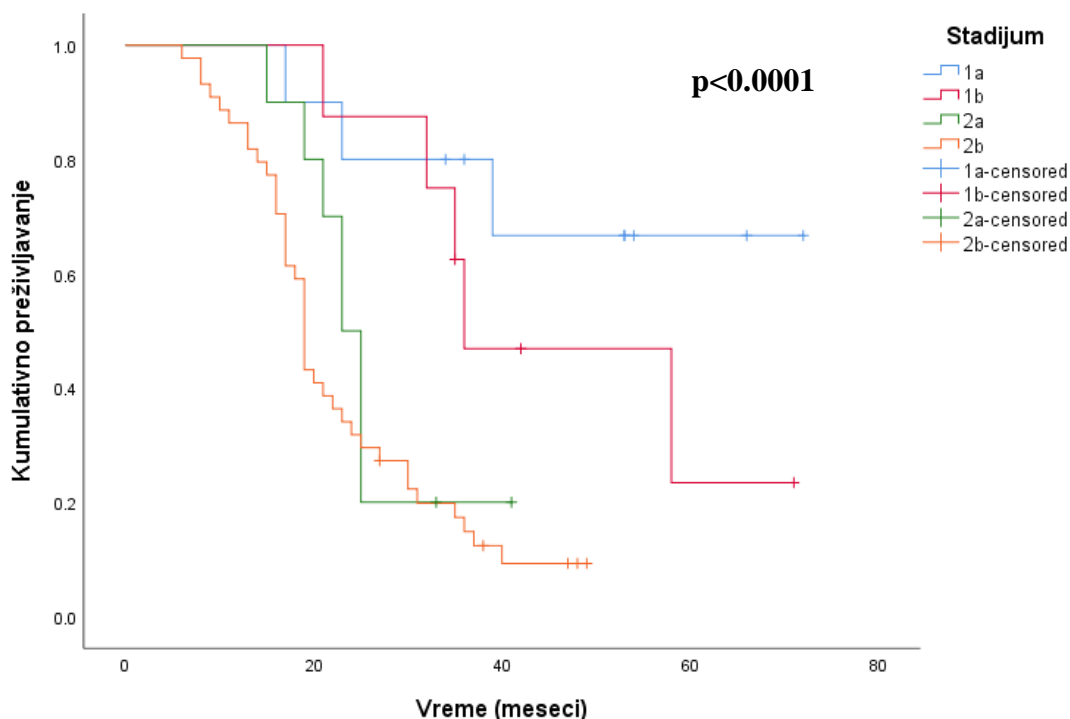
**Табела 5.24.** Преживљавање болесника по стадијуму болести

Стадијум	N	Censored		
		N умрлих	N	Процент
Ia	10	3	7	70.0
Ib	8	5	3	37.5
IIa	10	8	2	20.0
IIb	44	39	5	11.4
Укупно	72	55	17	23.6

**Аритметичке средине и медијане укупног преживљавања (месеци)**

Стадијум	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Ia	57.200	7.135	43.215	71.185	.	.	.	.
Ib	46.859	6.652	33.821	59.897	36.000	10.982	14.475	57.525
IIa	25.800	2.580	20.743	30.857	23.000	1.265	20.521	25.479
IIb	22.911	1.765	19.451	26.371	19.000	.469	18.080	19.920
Укупно	32.386	2.611	27.268	37.503	23.000	1.696	19.675	26.325

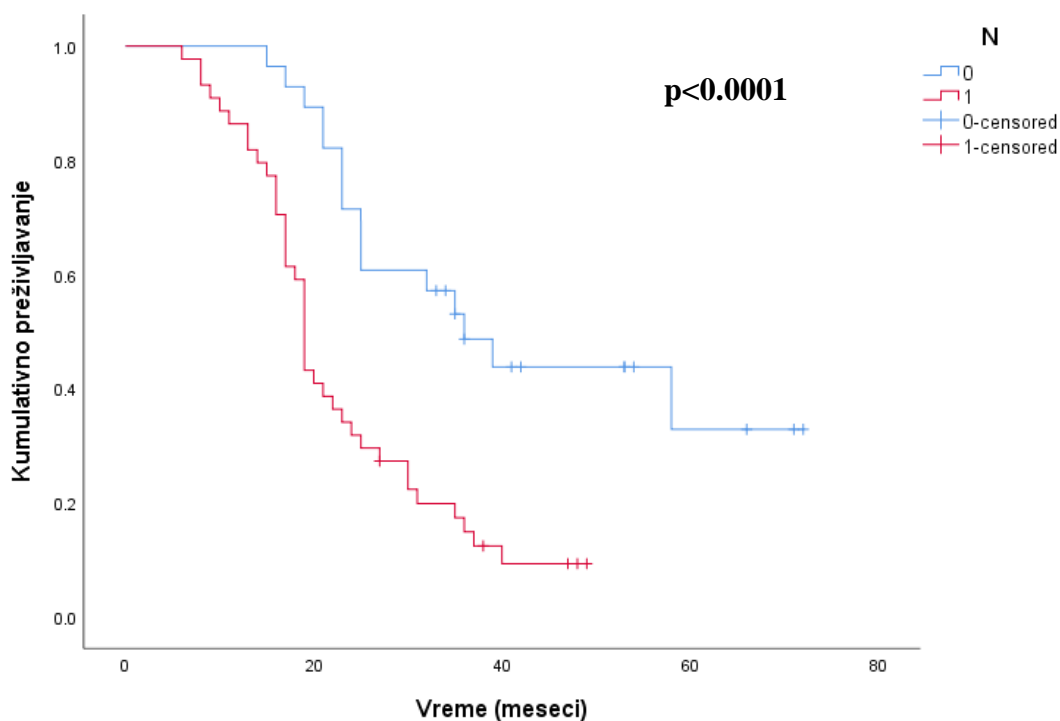
**Графикон 5.4.** Преживљавање болесника по стадијуму болести (Kaplan-Meier)



Најдуже преживљавање имали су болесници у Ia стадијуму болести које је износило просечно 57 месеци од оперативног лечења, за разлику од болесника у Ib стадијуму болести које је износило просечно 22 месеца. Дужина преживљавања се није много разликовала између болесника у IIa и IIb стадијуму болести са средњом разликом од само 3 месеца.

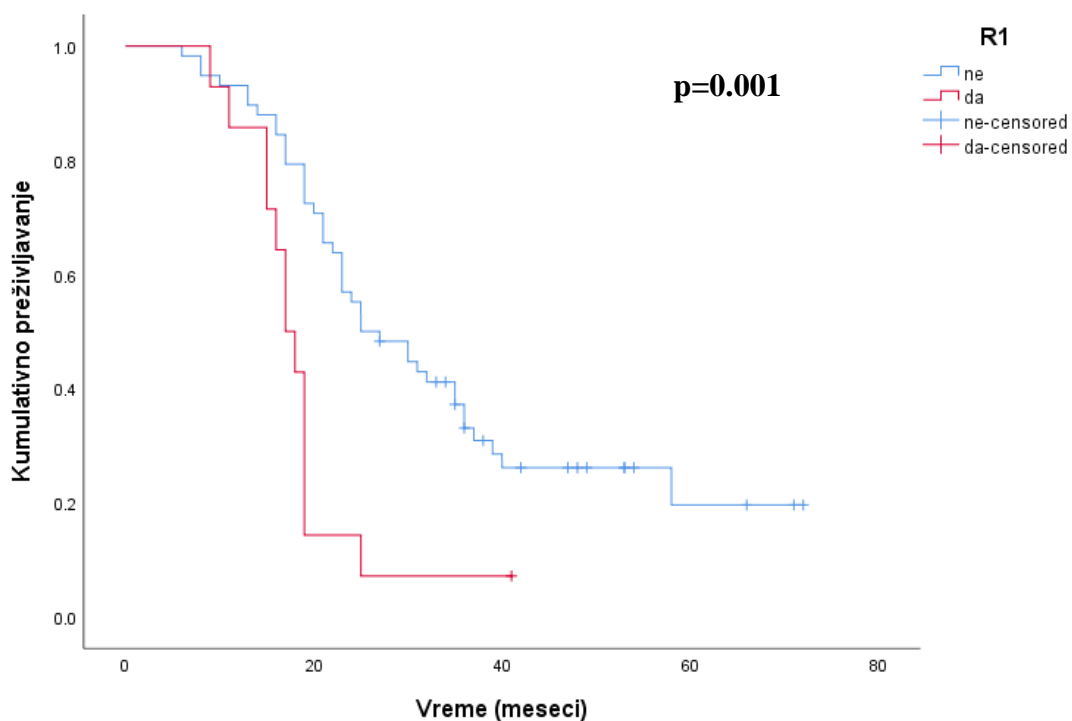
Значајна разлика у дужини преживљавања била је присутна код оболелих са различитим T стадијумом болести TNM класификације, са најдужим средњим преживљавањем (95% CI) болесника у T1 туморском стадијуму од 45 (33-58) месеци, у T2 туморском стадијуму од 32 (23-40) месеци и у T3 туморском стадијуму од 24 (20-28) месеци (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=7.712,  $p=0.021$ ). Такође, статистички значајна разлика у дужини преживљавања била је присутна код оболелих са различитим N стадијумом болести TNM класификације, са дужим средњим преживљавањем (95% CI) болесника у N0 стадијуму од 45 (36-53) месеци, насупротив болесницима у N1 стадијуму болести од 22 (19-26) месеци (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=14.913,  $p < 0.0001$ ) (Графикон 5.5).

**Графикон 5.5.** Дужина преживљавања болесника у односу на N статус TNM класификације (Kaplan-Meier)



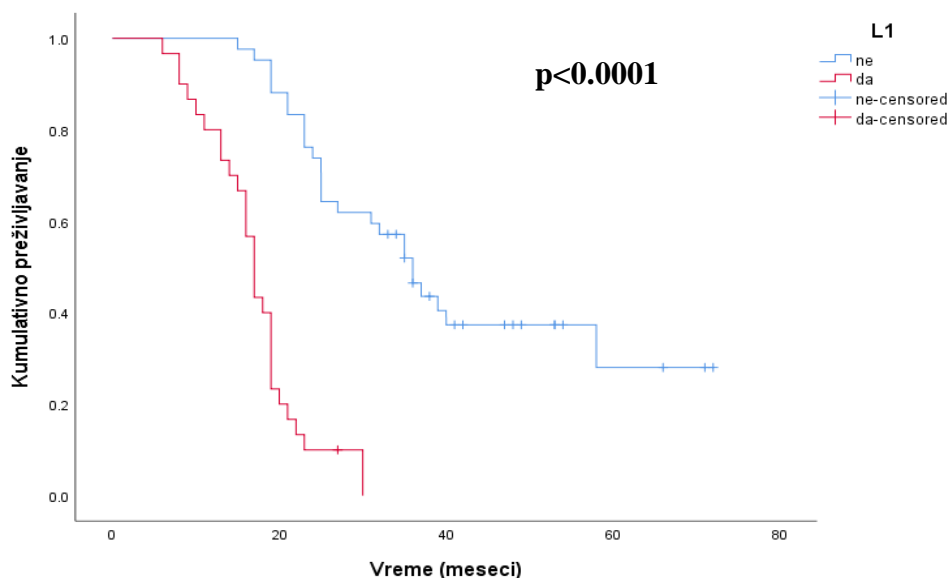
Дужина преживљавања је била већа код болесника код којих је учињена R0 ресекција, са средњом дужином преживљавања (95% CI) болесника у овој групи од 35 (29-41) месеци, насупротив групе болесника са R1 ресекцијом од 19 (15-22) месеци (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=11.134,  $p=0.001$ ) (Графикон 5.6).

**Графикон 5.6.** Дужина преживљавања болесника у односу на ресекциони (R) статус (Kaplan-Meier)



Болесници који су имали лимфатичну инвазију од стране тумора (L1) имали су статистички значајно мању средњу дужину преживљавања (95% CI) од оних болесника код којих лимфатична инвазија није била присутна (Графикон 5.7).

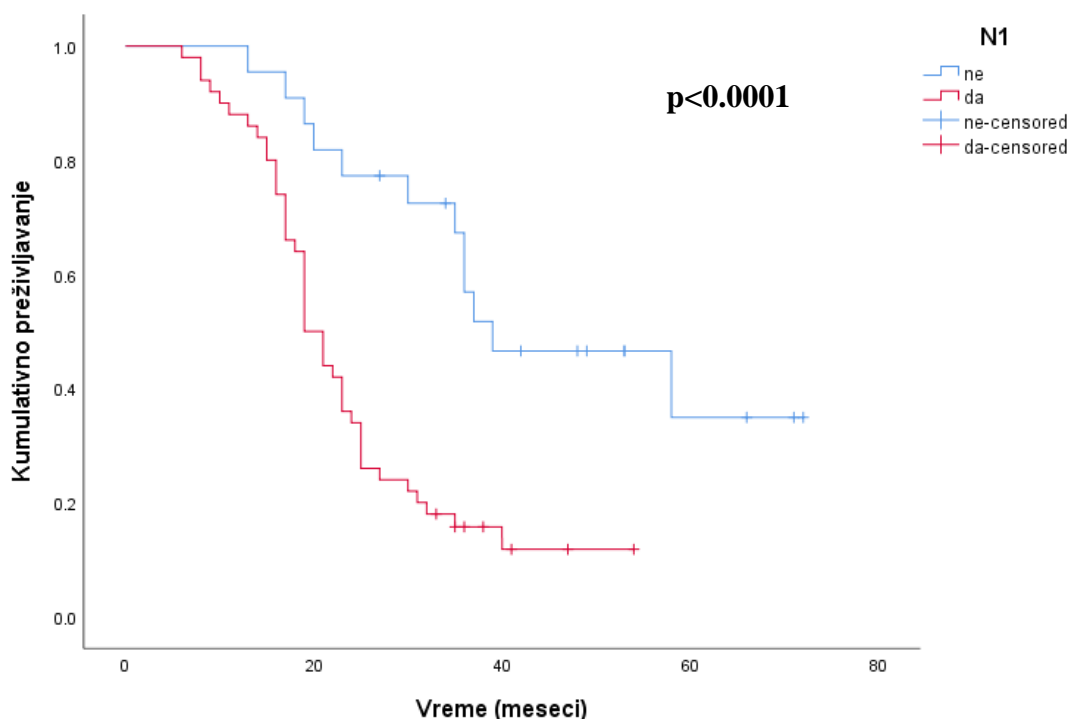
**Графикон 5.7.** Дужина преживљавања болесника у односу лимфатичну инвазију (L статус) (Kaplan-Meier)



Средња дужина преживљавања оболелих без присутне лимфатичне инвазије (L0) била је 43 (36-50) месеци, за разлику од болесника са лимфатичном инвазијом (L1) од 17 (15-19) месеци (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=48.635,  $p < 0.0001$ ).

Болесници код којих је била присутна перинеурална инвазија од стране тумора (n1) имали су статистички значајно мању средњу дужину преживљавања (95% CI) за разлику од оболелих без присутне перинеуралне инвазије (Графикон 5.8). Болесници са перинеуралном инвазијом (n1) имали су статистички значајне краће средње преживљавање (24 (21-28) месеци) него оболели код којих перинеурална инвазија није била присутна (47 (38-56) месеци) (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=14.052,  $p < 0.0001$ ).

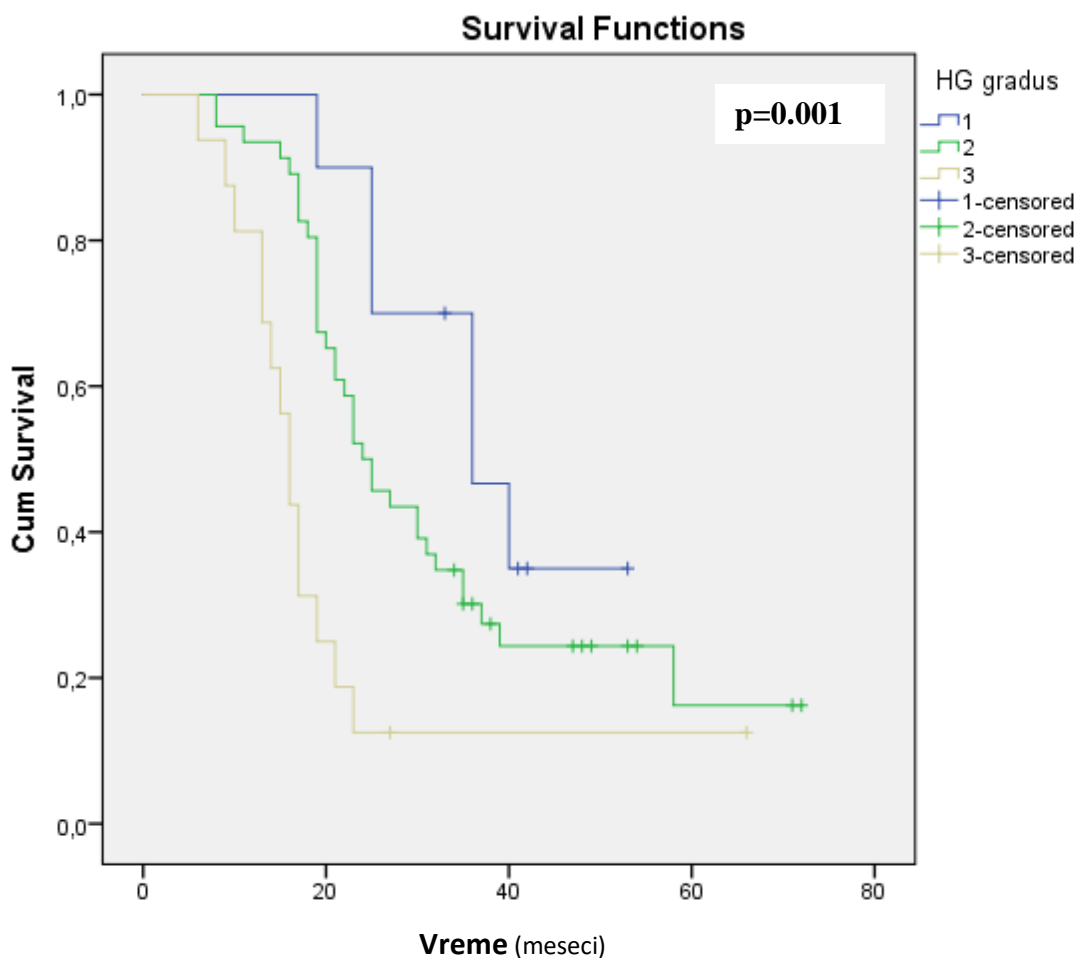
**Графикон 5.8.** Дужина преживљавања болесника у односу на статус перинеуралне инвазије (n статус) од стране тумора (Kaplan-Meier)



Болесници са постојањем васкуларне инвазије (V1) у односу на оболеле без васкуларне инвазије (V0) живели су дуже, али без статистички значајне разлике између ове две групе. Наиме, болесници са V0 статусом имали су средњу дужину преживљавања (95% CI) од 33 (28-39) месеци, наспрот оболелима са V1 статусом који су имали средње преживљавање од 23 (14-33) месеца (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=1.831,  $p=0.176$ ).

У односу на хистолошки градус (HG) PDAC, најдуже преживљавање имали су болесници са HG1 наспрот болесника са HG2 и HG3 тумора (Графикон 5.9).

**Графикон 5.9.** Дужина преживљавања болесника у односу на хистолошки градус (HG) тумора (Kaplan-Meier)

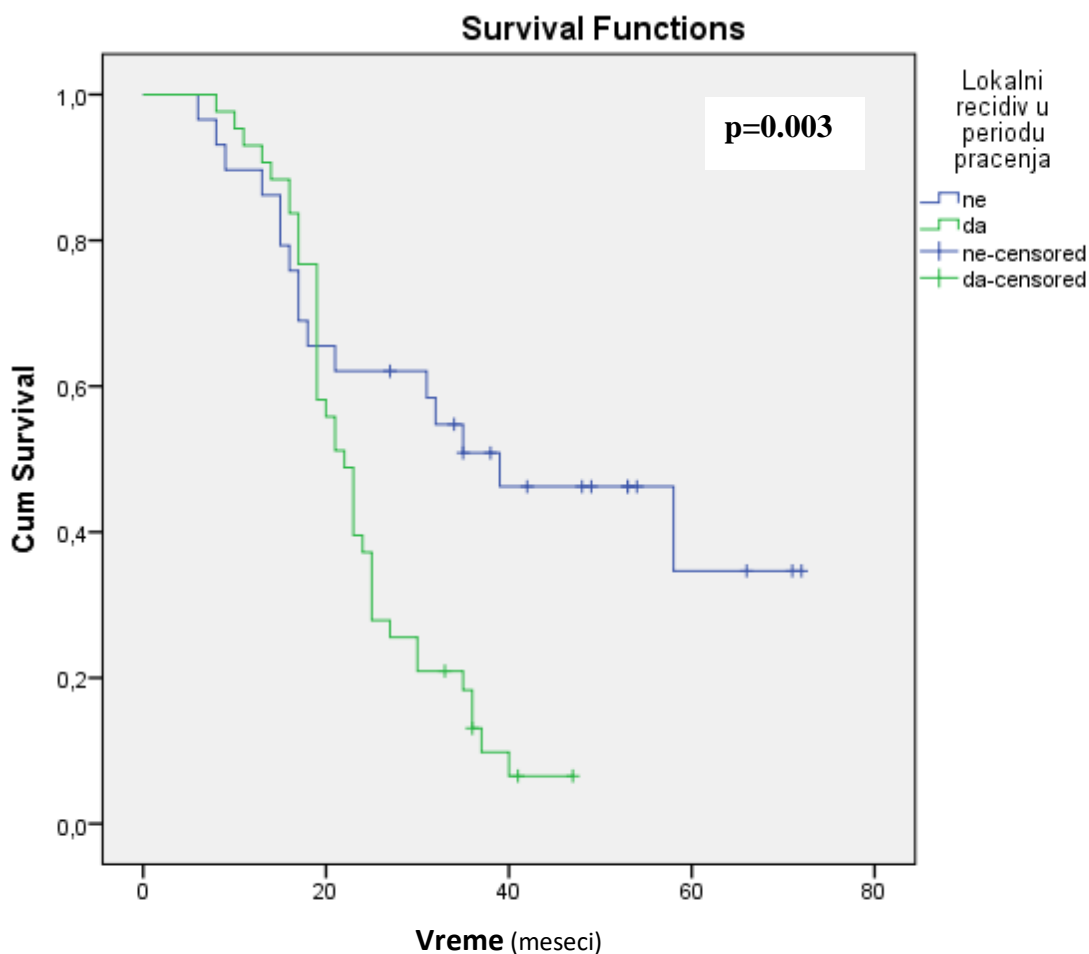


Средња дужина преживљавања (95% CI) болесника са HG1 тумора износила је 39 (31-46) месеци, са HG2 34 (27-40) месеца и са HG3 тумора 21 (13-30) месец, што је била статистички значајна разлика у дужини преживљавања између ових група (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=14.714,  $p=0.001$ ).

У току периода праћења оперисаних болесника, од укупног броја (72) болесника, код њих 43 (59.7%) дијагностикован је локални рецидив болести. Дужина преживљавања између групе оболелих са и без локалног рецидива у периоду праћења се статистички значајно разликовала (Графикон 5.10).



**Графикон 5.10.** Дужина преживљавања болесника у односу на појаву локалног рецидива болести у периоду праћења (Kaplan-Meier)

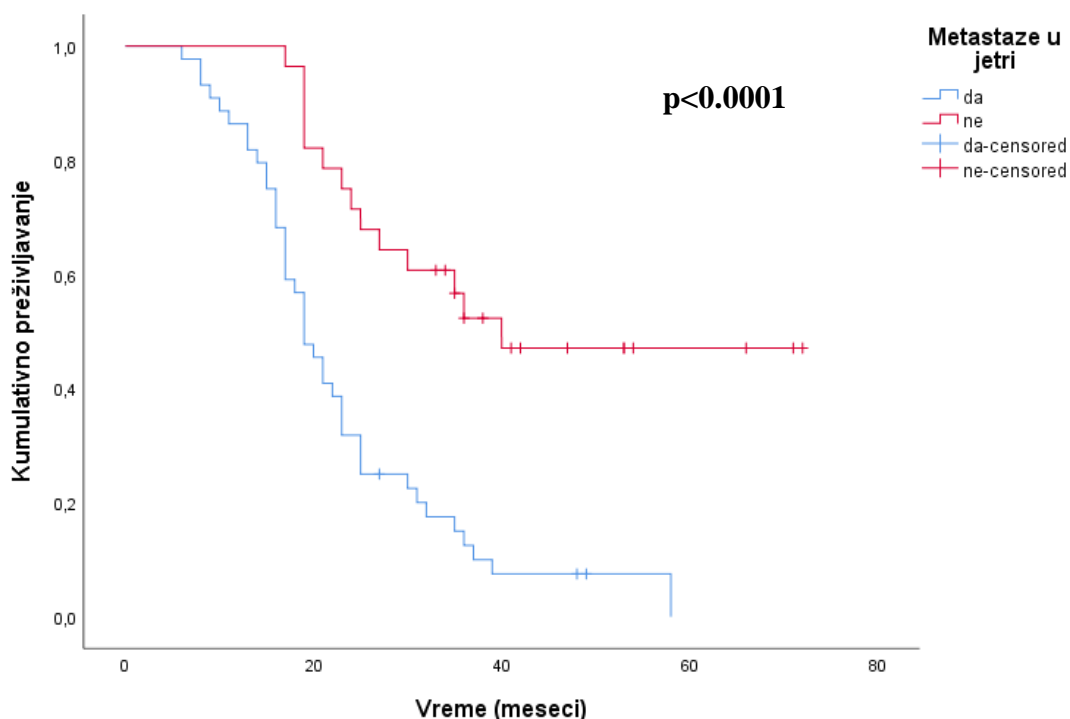


Током трајања студије, код болесника код којих је дошло до појаве локалног рецидива (29), њих 13 је преживело, док је од 43 оболела код којих је дошло до појаве локалног рецидива у периоду праћења 39 њих је умрло. Болесници код којих није дошло до појаве локалног рецидива у дужини трајања студије, средња дужина преживљавања (95% CI) износила је 42 (33-52) месеца, док је средња дужина преживљавања оболелих код којих се јавио локални рецидив износила 24 (21-27) месеца (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=8.782, p=0.003).

Током трајања студије, у периоду праћења, од укупног броја болесника (72), код 44 (61.1%) је дијагностикована метастатска болест јетре, док код 28 (38.9%) оболелих није.

Дужина преживљавања између групе болесника који су добили метастазе у јетри (44) у периоду праћења и оних који нису (28) се статистички значајно разликовала (Графикон 5.11).

**Графикон 5.11.** Дужина преживљавања болесника у односу на појаву метастаза у јетри у периоду праћења (Kaplan-Meier)



Код болесника код којих није дијагностикована метастатска болест јетре (28) у дужини трајања студије, њих 14 је преживело, док је од 44 оболела код којих јесте, њих 41 оболели је умро. Средња дужина преживљавања (95% CI) оболелих без дијагностикованих метастаза у јетри током периода праћења износила је 48 (39-57) месеци, док је средња дужина преживљавања болесника код са метастазама у јетри износила 23 (19-27) месеци (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=20.124,  $p < 0.0001$ ).

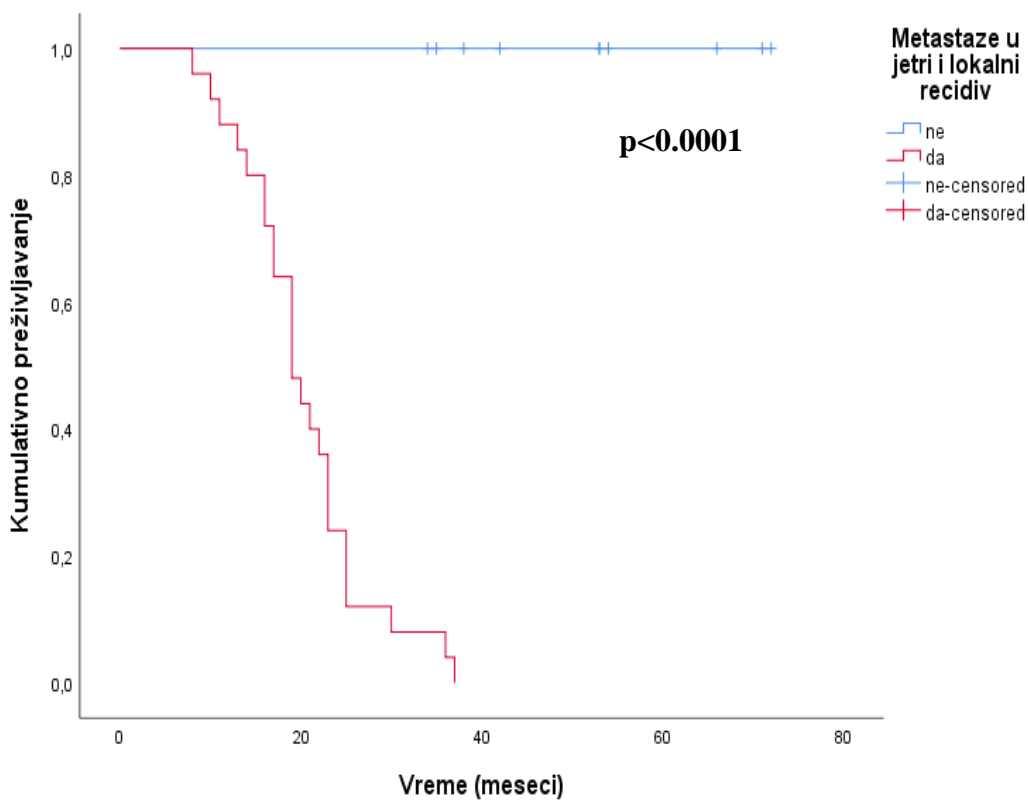
Поред наведеног, у току трајања студије, било је оних код којих се јавила и метастатска болест јетре и појава локалног рецидива у исто време на неком од редовних контролних прегледа (Табела 5.25).

**Табела 5.25.** Болесници код којих је дошло до појаве локалног рецидива и/или метастаза у јетри у периоду праћења

<b>Локални рецидив и/или метастазе у јетри у периоду праћења</b>					
			<u>Метастазе у јетри</u>		Укупно
			не	да	
Локални рецидив	не	Број	10	19	29
		% у Локални рецидив	34,5%	65,5%	100,0%
	да	Број	18	25	43
		% у Локални рецидив	41,9%	58,1%	100,0%
Укупно	Број		28	44	72
	% у Локални рецидив		38,9%	61,1%	100,0%

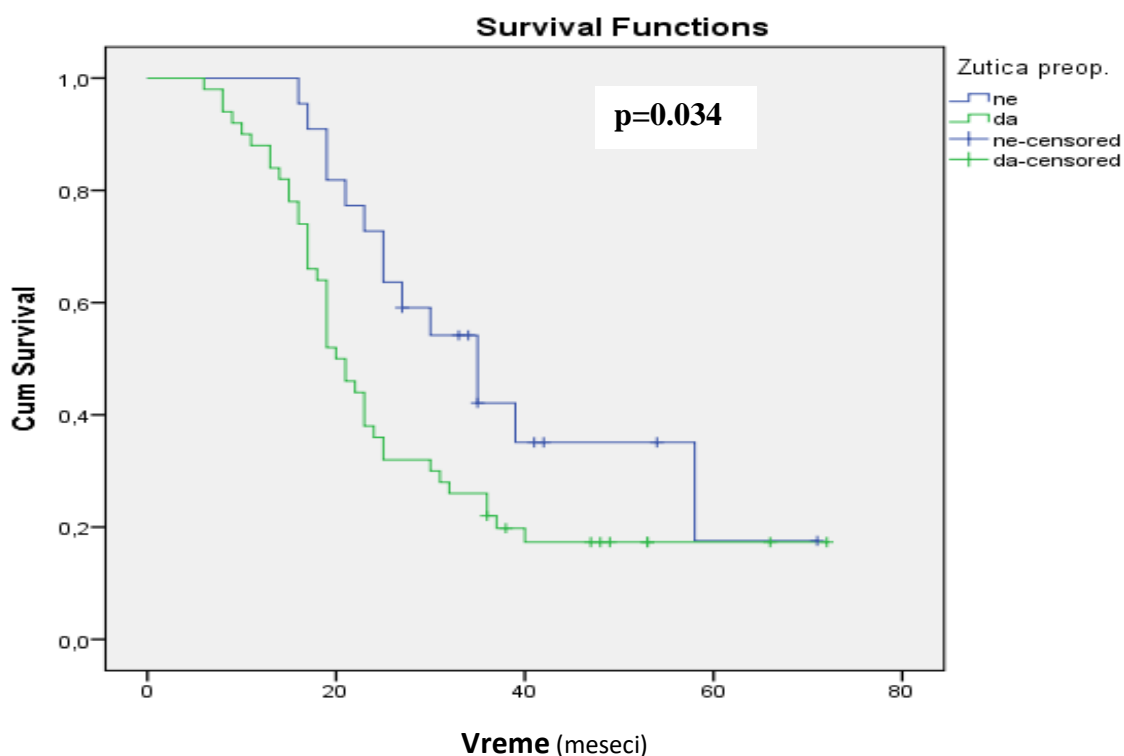
Није нађена статистички значајна разлика између групе болесника са и без појаве локалног рецидива у односу на појаву метастаза у јетри ( $\text{Chi-square}=0.397$ ,  $p=0.529$ ). Из табеле се види да је од 43 оболела код којих је дошло до појаве локалног рецидива у периоду праћења, код 25 (58.1%) је дијагностикована метастатска болест јетре. Такође, од 44 болесника код којих је дијагностикована метастатска болест јетре током периода праћења, 25 њих је развило и локални рецидив. Међутим, у групи болесника код којих се није јавила метастатска болест јетре током периода праћења (укупно 28 болесника), само код 10 њих није дошло ни до појаве локалног рецидива. Код 25 болесника је дошло до појаве и локалног рецидива и метастаза у јетри, насупротив само 10 болесника код којих се није јавила ни метастатска болест јетре нити појава локалног рецидива. На графикону 5.12 је приказано кумулативно преживљавање ове две групе болесника са статистички значајном разликом између ове две групе ( $\text{Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]}=26.592$ ,  $p<0.0001$ ).

**Графикон 5.12.** Дужина преживљавања болесника са појавом метастаза у јетри и локалног рецидива болести и оних без појаве метастаза у јетри и локалног рецидива (Kaplan-Meier)



Од укупног броја обухваћених у студији, 50 болесника имало је опструктивни иктерус преоперативно. Средња дужина преживљавања (95% CI) болесника који нису имали опструктивни иктерус преоперативно износила је 40 (31-49) месеци, за разлику од болесника који су имали 29 (23-35) месеци, што је била статистички значајна разлика (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=4.512,  $p=0.034$ ) (Графикон 5.13).

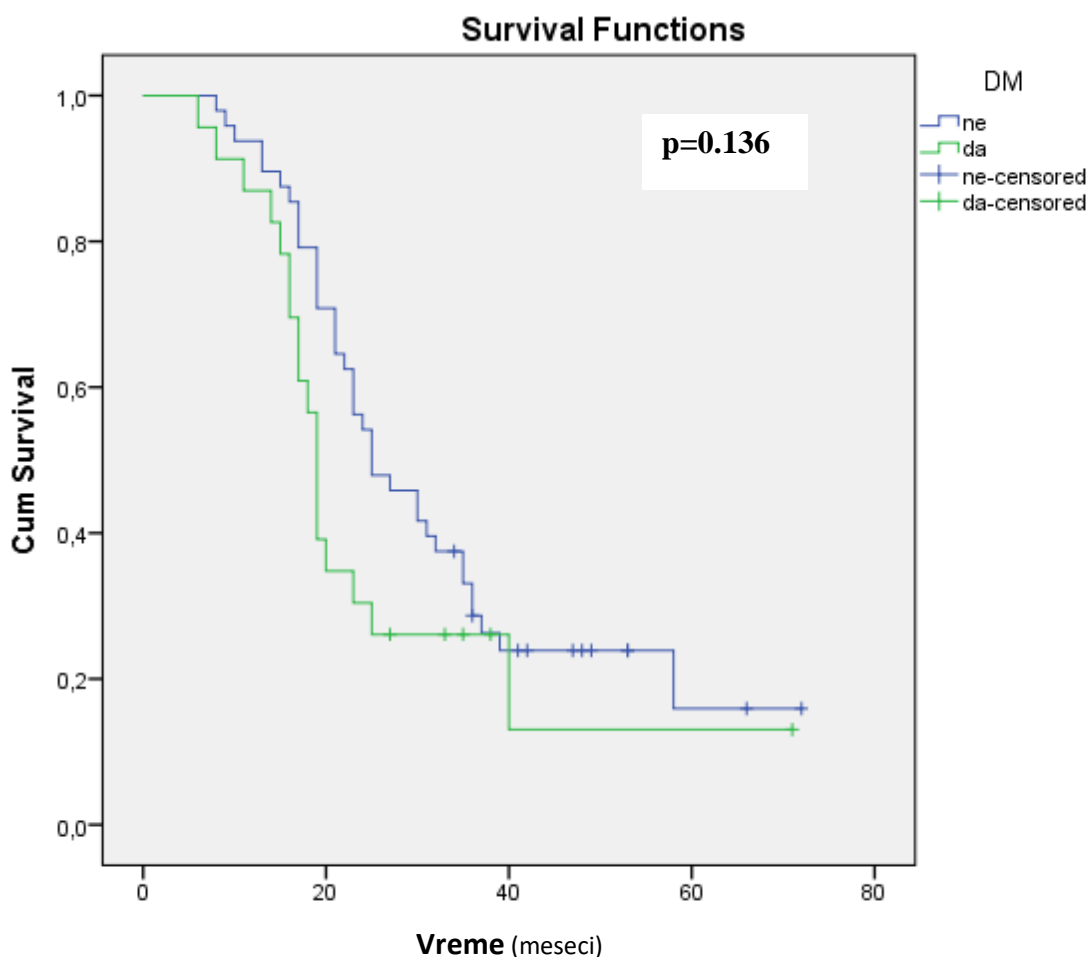
**Графикон 5.13.** Дужина преживљавања болесника у односу на постојање опструктивног иктеруса преоперативно (Kaplan-Meier)



Није нађена статистички значајна разлика у дужини преживљавања болесника у односу на врсту изведене операције (PPPD насупротив SW) (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=0.636,  $p=0.425$ ).

Није нађена статистички значајна разлика у дужини преживљавања болесника у односу на постојање DM преоперативно (Графикон 5.14). Средња дужина преживљавања (95% CI) болесника код којих је верификован DM преоперативно износила је 27 (18-36) месеци, док код оболелих без DM 34 (28-40) месеца (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=2.226,  $p=0.136$ )

**Графикон 5.14.** Дужина преживљавања болесника у односу на постојање дијабетеса (DM) преоперативно (Kaplan-Meier)

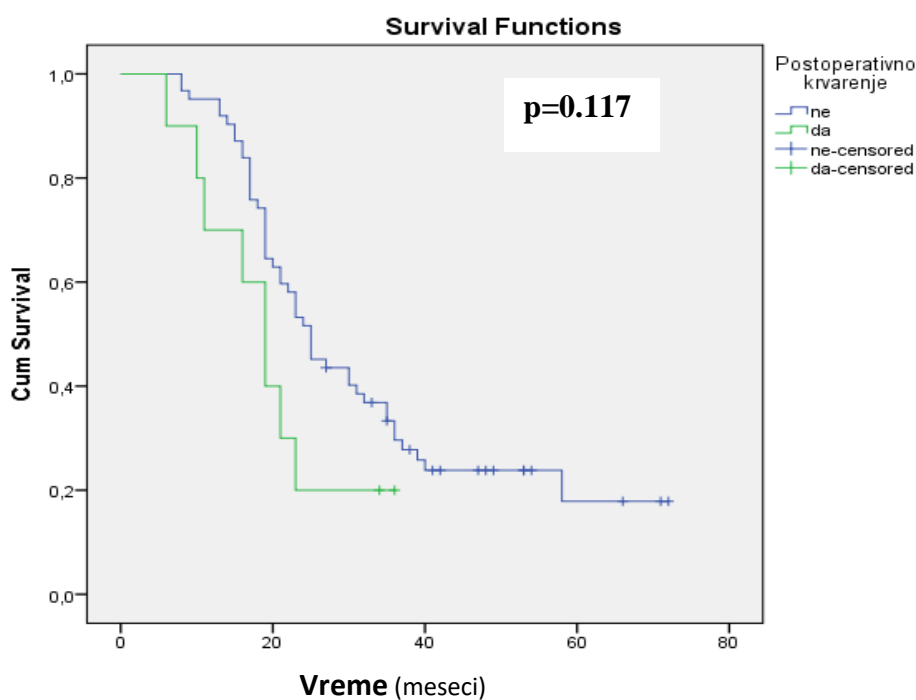


Није било статистички значајне разлике у дужини преживљавања болесника у односу на ASA скор. Болесници са ASA 1 скором имали су средњу дужину преживљавања (95% CI) 34 (27-40) месеца, наспрот болесници са ASA 2 скором са средњом дужином преживљавања од 30 (22-38) месеци (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=1.301,  $p=0.254$ ).

Није нађена статистички значајна разлика у дужини преживљавања болесника у односу на пол (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=0.261,  $p=0.610$ ), старост (Cox Regression [Exp(B)]=1.013 (95% CI) (0.984-1.043),  $p=0.377$ ), броју дана од појаве првих симптома до почетка лечења (Cox Regression [Exp(B)]=0.996 (95% CI) (0.990-1.002),  $p=0.172$ ), преоперативну вредност туморског маркера CA19.9 (Cox Regression [Exp(B)]=1.0 (95% CI),  $p=0.549$ ) и CEA (Cox Regression [Exp(B)]=1.005 (95% CI) (0.992-1.018),  $p=0.482$ ) и у односу на дужину трајања операције (Cox Regression [Exp(B)]=1.0 (95% CI) (0.995-1.005),  $p=0.965$ ).

У погледу на постоперативне компликације и дужину преживљавања оперисаних болесника, није било значајне разлике у дужини преживљавања у односу на појаву POPF (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=1.005,  $p=0.316$ ), POBF (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=0.000,  $p=0.996$ ) и потребе за реоперацијом (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=0.086,  $p=0.769$ ). Иако није било статистички значајне разлике у дужини преживљавања између групе болесника са и без појаве постоперативног крварења (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=2.460,  $p=0.117$ ), болесници који су крварили постоперативно имали су краће преживљавање (Графикон 5.15).

**Графикон 5.15.** Разлике у дужини преживљавања код болесника са и без постоперативног крварења (Kaplan-Meier)



Болесници код којих није дошло до појаве постоперативног крварења средња дужина преживљавања (95% CI) износила је 34 (28-39) месеци, наспрот болесницима са појавом постоперативног крварења од 20 (14-26) месеци ( $p=0.117$ ).

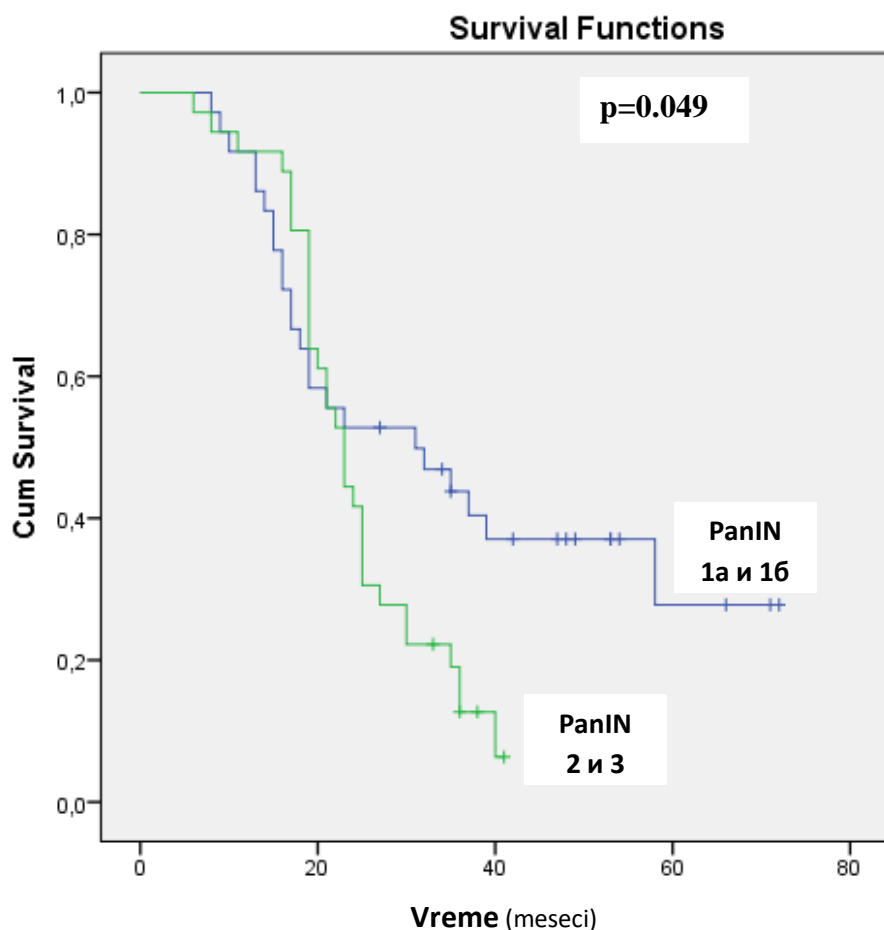
У наредном делу испитивања анализирана је дужина преживљавања оперисаних болесника у односу на статус PanIN-а. На табели 5.26 приказане су дужине преживљавања након поделе болесника у две групе у односу на највећи градус PanIN-а, како је раније учињено (група 1 и 2).

**Табела 5.26.** Дужина преживљавања две групе болесника у односу на највећи градус PanIN-а у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC

PanIN	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
1a и 1b	38,186	4,272	29,813	46,559	31,000	9,943	11,512	50,488
2 и 3	24,373	1,509	21,415	27,331	23,000	1,491	20,078	25,922
<b>Укупно</b>	<b>32,386</b>	<b>2,611</b>	<b>27,268</b>	<b>37,503</b>	<b>23,000</b>	<b>1,696</b>	<b>19,675</b>	<b>26,325</b>

На графикону 5.16 приказана је дужина преживљавања у две групе болесника (група 1 са највећим градусом PanIN-а 1a и 1b; и група 2 са највећим градусом PanIN-а 2 и 3 у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC).

**Графикон 5.16.** Дужина преживљавања болесника у групи 1 и групи 2 (Kaplan-Meier)





Нађено је статистички значајно дуже преживљавање (95% CI) у првој групи (група са највећим градусом PanIN-a 1a и 1б) него у другој групи болесника (група са највећим градусом PanIN-a 2 и 3 у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC) (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=3.884, p=0.049).

На табели 5.27 приказана је дистрибуција болесника са различитим највећим градусом забележеног PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC, као и однос ове дистрибуције са појавом локалног рецидива у периоду праћења.

**Табела 5.27.** Највећи градус PanIN-a у односу на појаву локалног рецидива

		Локални рецидив у периоду праћења		Укупно	
		не	да		
<b>Највећи градус PanIN-a</b>	1a	N	16	1	17
		% у групи	94,1%	5,9%	100,0%
	1б	N	11	8	19
		% у групи	57,9%	42,1%	100,0%
	2	N	2	19	21
		% у групи	9,5%	90,5%	100,0%
	3	N	0	15	15
		% у групи	0,0%	100,0%	100,0%
	Укупно	N	29	43	72
		% укупно	40,3%	59,7%	100,0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	P вредност
Pearson Chi-Square	41,311	3	0,000
Likelihood Ratio	50,395	3	0,000
Linear-by-Linear Association	38,370	1	0,000
N of Valid Cases	72		

Из табеле 5.27 се види да су болесници са већим градусом PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC чешће имали појаву локалног рецидива. Што је градус PanIN-a био већи вероватноћа за појаву и појава локалног рецидива била је статистички значајно чешћа (p<0.0001).

Када се поделе болесници у две групе на основу PanIN-a, како је то раније рађено (група 1 са највећим градусом PanIN-a -1a и -1б; и група 2 са највећим градусом PanIN-a -2 и -3),

такође се добија већа учесталост појаве локалног рецидива у групи болесника са већим градусом PanIN-a (група 2) (Табела 5.28).

**Табела 5.28.** Учесталост појаве локалног рецидива код две групе болесника

		Локални рецидив		Укупно	
		не	да		
PanIN	1а и 1б	N	27	9	36
		% у групи	75,0%	25,0%	100,0%
PanIN	2 и 3	N	2	34	36
		% у групи	5,6%	94,4%	100,0%
Укупно		N	29	43	72
		% укупно	40,3%	59,7%	100,0%

	Value	P вредност
Pearson Chi-Square	36,087	0,000

Болесници са већим градусом PanIN-a, односно они болесници са највећим детектованим градусом PanIN-a -2 и -3 у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC имали су значајно чешћу појаву локалног рецидива у периоду праћења него оболели код којих је највећи детектовани градус PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора био -1а или -1б ( $p < 0.0001$ ). Код 6 болесника из прве групе евидентиран је R1 статус насупрот 8 болесника из друге групе и код свих је дијагностикована појава локалног рецидива у периоду праћења, без статистички значајне разлике између ове две групе са R1 статусом ( $p = 0.798$ ).

У погледу појаве метастаза на јетри у ове две групе болесника, није нађена статистички значајна разлика између група (Табела 5.29).

**Табела 5.29.** Учесталост појаве метастаза у јетри у две групе болесника

		Метастазе у јетри		Укупно	
		Не	Да		
PanIN	1а и 1б	N	11	25	36
		% у групи	30,6%	69,4%	100,0%
PanIN	2 и 3	N	17	19	36
		% у групи	47,2%	52,8%	100,0%
Укупно		N		44	72
		% укупно		61,1%	100,0%

	Value	P вредност
Pearson Chi-Square	2,104	0,147

Из табеле се види да је проценат појаве метастаза у јетри код обе групе болесника био сличан (група 1 – 69%; група 2 – 53%), што није било статистички значајно ( $p=0.147$ ). Наиме, већи проценат оболелих који су добили метастазе у јетри у периоду праћења био је у првој групи, односно у групи болесника код којих је највећи детектовани градус PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора био -1a или -1b.

У даљој анализи фактора који утичу на појаву локалног рецидива и метастаза у јетри обухваћене су друге патохистолошке карактеристике тумора и самог ресектата. Фактори који су могли утицати на појаву локалног рецидива, поред PanIN-a обухватили су R, L, V и n статус, односно ресекциони статус, лимфатичну инвазију, васкуларну инвазију и перинеуралну инвазију. На табели 5.30 приказна је дистрибуција болесника код којих се јавио локални рецидив у односу на наведене патохистолошке карактеристике тумора и ресектата.

**Табела 5.30.** Појава локалног рецидива у односу на неке патохистолошке карактеристике ресектата

		Локални рецидив				Pearson Chi-square	P вредност
		Да		Не			
		N	N (%)	N	N (%)		
<b>R</b> <b>статус</b>	<b>R0</b>	33	56.9%	25	43.1%	0.990	0.320
	<b>R1</b>	10	71.4%	4	28.6%		
<b>L</b> <b>статус</b>	<b>L0</b>	24	57.1%	18	42.9%	0.279	0.597
	<b>L1</b>	19	63.3%	11	36.7%		
<b>V</b> <b>статус</b>	<b>v0</b>	34	55.7%	27	44.3%	2.635	0.181
	<b>v1</b>	9	81.8%	2	18.2%		
<b>n</b> <b>статус</b>	<b>n0</b>	9	40.9%	13	59.1%	4.661	<b>0.031</b>
	<b>n1</b>	34	68.0%	16	32.0%		

R – ресекциони статус; L – лимфатична инвазија; V – васкуларна инвазија; n – перинеурална инвазија

На табели 5.31 обухваћена је само група болесника код којих је дошло до појаве локалног рецидива с тим да је у анализи обухваћено време протекло од операције до појаве локалног рецидива, а у односу на претходно испитиване патохистолошке карактеристике ресектата.

**Табела 5.31.** Патохистолошки фактори ресектата у односу на време до појаве локалног рецидива

Локални рецидив – време (месеци)								
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75	Р вредност
<b>R</b>	<b>R0</b>	33	18.9	8.1	16.0	13.0	23.0	<b>0.039</b>
<b>статус</b>	<b>R1</b>	10	14.7	8.9	12.0	10.0	16.0	
<b>L</b>	<b>L0</b>	24	21.8	8.7	18.5	15.0	28.0	<b>&lt;0.0001</b>
<b>статус</b>	<b>L1</b>	19	13.1	4.7	12.0	10.0	16.0	
<b>V</b>	<b>v0</b>	34	18.3	7.5	16.0	12.0	23.0	0.333
<b>статус</b>	<b>v1</b>	9	16.6	11.4	13.0	11.0	17.0	
<b>n</b>	<b>n0</b>	9	20.7	8.0	22.0	13.0	28.0	0.251
<b>статус</b>	<b>n1</b>	34	17.2	8.4	15.5	12.0	19.0	

R – ресекциони статус; L – лимфатична инвазија; V – васкуларна инвазија; n – перинеурална инвазија

Болесници који су имали R0 статус, време до појаве локалног рецидива код њих било је  $18.9 \pm 8.1$  месеци, наспрот код болесника са R1 статусом са временом до појаве локалног рецидива од оперативног лечења од  $14.7 \pm 8.9$  месеци, што је била статистички значајна разлика ( $p=0.039$ ). Статистички значајно краћи временски интервал од оперативног лечења до појаве локалног рецидива имали су болесници који су били у L1 статусу наспрот оних са L0 статусом. Уколико је код болесника била присутна лимфатична инвазија (L1 статус), време протекло од оперативног лечења до појаве локалног рецидива износило је  $13.1 \pm 4.7$  месеци, наспрот  $21.8 \pm 8.7$  месеци код болесника са L0 статусом, што је била статистички значајна разлика ( $p<0.0001$ ). Из свега наведеног, показано је да је код болесници код којих је била присутна перинеурална инвазија од стране тумора чешће долазило до појаве локалног рецидива, али у односу на време које је протекло од оперативног лечења до појаве локалног рецидива код таквих болесника перинеурална инвазија није била од значаја. Фактори који су значајно смањили период од операције до појаве локалног рецидива јесу васкуларна инвазија од стране тумора и ресекциони статус, иако сами по

себи нису значајно утицали на појаву локалног рецидива.

На табели 5.32 приказна је дистрибуција болесника код којих је дошло до појаве метастаза у јетри у односу на патохистолошке карактеристике тумора и ресектата.

**Табела 5.32.** Појава метастаза у јетри у односу на неке патохистолошке карактеристике ресектата

		<b>Метастазе у јетри</b>				Pearson Chi-square	P вредност
		<b>Да</b>		<b>не</b>			
		N	N (%)	N	N (%)		
<b>R</b>	<b>R0</b>	35	60.3	23	39.7	0.074	0.786
<b>статус</b>	<b>R1</b>	9	64.3	5	35.7		
<b>L</b>	<b>L0</b>	18	42.9	24	57.1	<b>14.133</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>статус</b>	<b>L1</b>	26	86.7	4	13.3		
<b>V</b>	<b>V0</b>	36	59.0	25	41.0	0.737	0.511
<b>статус</b>	<b>V1</b>	8	72.7	3	27.3		
<b>n</b>	<b>n0</b>	12	54.5	10	45.5	0.575	0.448
<b>статус</b>	<b>n1</b>	32	64.0	18	36.0		

R – ресекциони статус; L – лимфатична инвазија; V – васкуларна инвазија; n – перинеурална инвазија

Болесници код којих је била присутна лимфатична инвазија од стране PDAC (L1 статус), статистички значајно чешће је дошло до појаве метастатске болести јетре код њих (Pearson Chi-square=14.133, p<0.0001).

На табели 5.33 обухваћена је само група болесника код којих је дошло до појаве метастатске болести јетри, с тим да је у анализи обухваћено време протекло од операције до појаве метастаза у јетри, а у односу на претходно испитиване патохистолошке карактеристике ресектата.

**Табела 5.33.** Патохистолошки фактори ресектата у односу на време до појаве метастатске болести јетре

		Метастазе у јетри – време (месеци)						Р вредност
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75	
<b>R статус</b>	<b>R0</b>	36	19.9	11.9	17.5	13.5	27.0	0.063
	<b>R1</b>	9	13.1	4.9	13.0	11.0	15.0	
<b>L статус</b>	<b>L0</b>	19	26.0	12.5	23.0	19.0	33.0	<b>&lt;0.0001</b>
	<b>L1</b>	26	13.0	5.6	14.0	10.0	17.0	
<b>V статус</b>	<b>v0</b>	37	19.9	11.6	17.0	13.0	26.0	0.053
	<b>v1</b>	8	12.0	5.2	13.0	7.0	16.0	
<b>n статус</b>	<b>n0</b>	13	27.0	15.1	28.0	17.0	34.0	<b>0.005</b>
	<b>n1</b>	32	15.1	6.7	14.0	11.5	19.0	

R – ресекциони статус; L – лимфатична инвазија; V – васкуларна инвазија; n – перинеурална инвазија

Из приказане табеле показано је да оболели код којих је била присутна лимфатична инвазија (L1) од стране тумора имали су чешћу појаву метастатске болести у јетри у периоду праћења, али и до много краћег временског периода од оперативног лечења до појаве метастатске болести у јетри за разлику од болесника без лимфатичне инвазије (L0). L статус је из приказане анализе био веома значајан фактор указујући на појаву метастаза у јетри у периоду праћења оперисаних болесника. Иако није било значајне разлике између болесника са присутном перинеуралном инвазијом и појавом метастаза у јетри, перинеурална инвазија је значајно смањила период од оперативног лечења до појаве метастатске болести у јетри. Судајући по овим анализама, фактори који су највише утицали на појаву локалног рецидива јесу перинеурална и лимфатична инвазија, док је за појаву метастаза у јетри највише утицало постојање лимфатичне и перинеуралне инвазије.

У даљем делу истраживања анализиран је број PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC у односу на исход, појаву локалног рецидива и метастаза у јетри код оперисаних болесника у периоду праћења. На табели 5.34 приказан је број PanIN-а на 50 видних поља у односу на поменуте карактеристике.

**Табела 5.34.** Број PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC у односу на исход, појаву локалног рецидива и метастаза у јетри

		Број PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора						Z test	P вредност
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75		
<b>Исход</b>	<b>Умро</b>	55	5.09	2.84	5.00	3.00	7.00	-2.334	<b>0.020</b>
	<b>Жив</b>	17	3.47	1.91	3.00	2.00	5.00		
<b>Локални рецидив</b>	<b>Не</b>	29	2.90	1.68	3.00	2.00	3.00	-5.084	<b>&lt;0.0001</b>
	<b>Да</b>	43	5.93	2.62	6.00	4.00	7.00		
<b>Метастазе у јетри</b>	<b>Не</b>	28	5.36	2.95	5.00	3.00	7.00	-1.585	0.113
	<b>Да</b>	44	4.30	2.52	4.00	2.00	6.00		

Болесници који су преминули имали су статистички значајно већи број PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора, у односу на болеснике који су и даље били живи до завршетка студије ( $Z=-2.334$ ,  $p=0.020$ ). Болесници код којих је дошло до појаве рецидива у периоду праћења имали су значајно већи број PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора, него болесници код којих се локални рецидив није јавио ( $Z=-5.084$ ,  $p<0.0001$ ). Наиме, број PanIN-а на 50 видних поља код болесника без појаве локалног рецидива био је 3 (2-3), на супрот 6 (4-7) код болесника код којих је дошло до појаве локалног рецидива у периоду праћења.

На табели 5.35 приказан је однос између појаве локалног рецидива и метастаза у јетри са највећим градусом PanIN-а и PanIN-има на ресекционој ивици.

**Табела 5.35.** Однос између појаве локалног рецидива или метастаза у јетри у односу на PanIN-е на ресекционој маргини и највећи градус PanIN-а

		Локални рецидив			
		Не		Да	
		N	N %	N	N %
<b>Метастазе у јетри</b> (Chi-square=0.397, p=0.529)	Не	10	35,7	18	64,3
	Да	19	43,2	25	56,8
<b>PanIN на ресекционој маргини</b> (Chi-square=24.0.23, p<0.0001)	Не	28	62,2	17	37,8
	Да	1	3,7	26	96,3

		Метастазе у јетри			
		Не		Да	
		N	N %	N	N %
<b>PanIN на ресекционој маргини</b> (Chi-square=0.062, p=0.803)	Не	18	40,0	27	60,0
	Да	10	37,0	17	63,0
<b>Највећи градус PanIN-а</b> (Chi-square=3.636, p=0.304)	1a	7	41,2	10	58,8
	1b	4	21,1	15	78,9
	2	10	47,6	11	52,4
	3	7	46,7	8	53,3

Нађена је статистичка значајност између појаве локалног рецидива и присутности PanIN-а на ресекционој маргини. Наиме, код болесника код којих су постојали PanIN-и на ресекционој маргини, знатно чешће су развили локални рецидив у периоду праћења ( $p < 0.0001$ ). Налаз PanIN-а на ресекционој маргини и највећи градус PanIN-а није утицао на појаву метастаза у јетри у периоду праћења.

Дужина преживљавања код болесника који су имали PanIN-е на ресекционој маргини у односу на оне који их нису имали приказана је на табели 5.36.

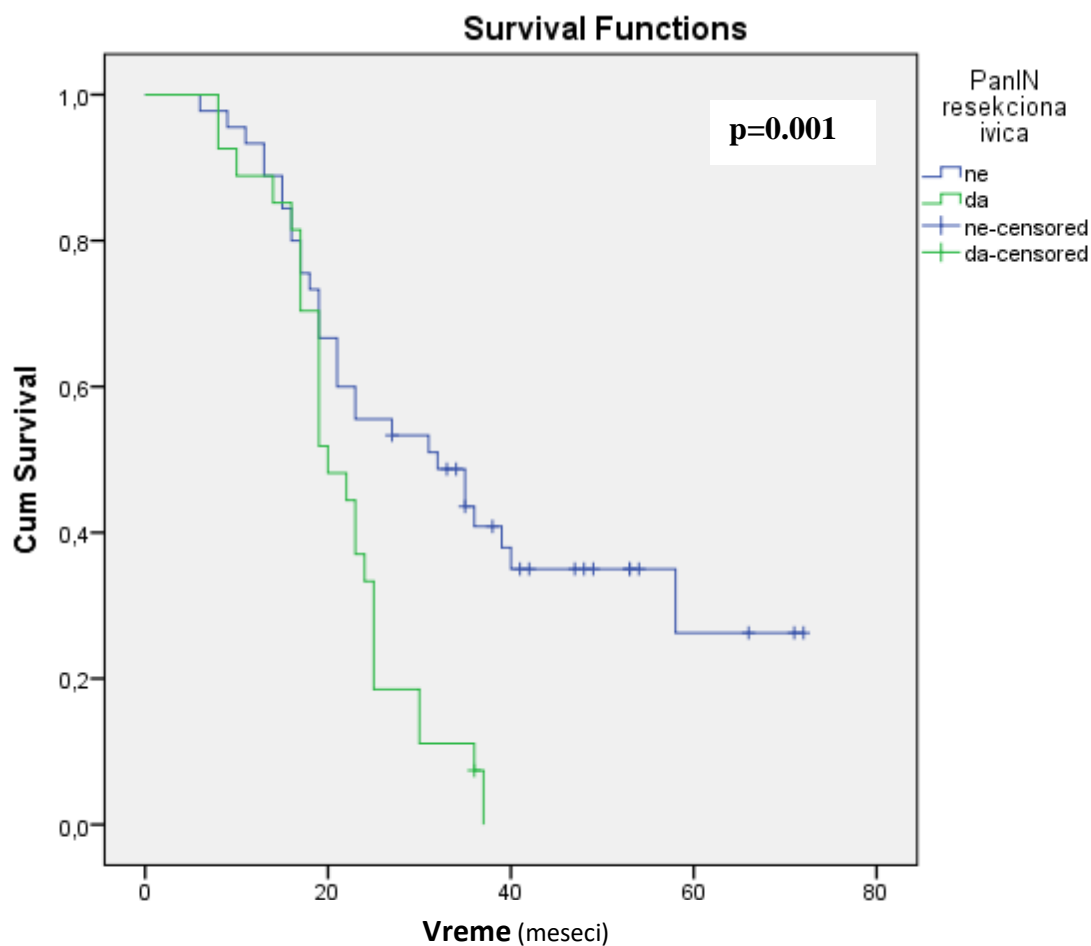
**Табела 5.36.** Дужина преживљавања у односу на присутност PanIN-а на ресекционој маргини

PanIN-и на ресекционој маргини	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Не	38,501	3,707	31,235	45,766	32,000	7,487	17,325	46,675
Да	21,630	1,498	18,694	24,565	20,000	1,854	16,365	23,635



Болесници код који су били присутни PanIN-и на ресекционој маргини панкреаса имали су средњу дужину преживљавања (95% CI) од 22 (19-25) месеца, наспрот 39 (31-46) месеци код болесника код којих PanIN-и нису нађени на ресекционој маргини (графикон 5.17).

**Графикон 5.17.** Дужина преживљавања болесника у односу на налаз PanIN-а на ресекционој маргини (Kaplan-Meier)



Статистички значајно дуже преживљавање су имали болесници који нису имали PanIN-е на ресекционој маргини (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=10.155,  $p=0.001$ ).

Од 27 болесника који су имали налаз PanIN-а на ресекционој маргини панкреаса, њих 10 је имало PanIN-1а као највећи градус PanIN-а, 6 PanIN-1б, 6 PanIN-2 и 5 оболелих са PanIN-3 као највећи градус PanIN-а на ресекционој маргини. На табели 5.37 приказано је време протекло од оперативног лечења до појаве локалног рецидива код болесника са различитим градусом PanIN-а на ресекционој маргини.

**Табела 5.37.** Време протекло од оперативног лечења до појаве локалног рецидива код болесника са различитим градусом PanIN-а на ресекционој маргини

Градус PanIN-а на ресекционој маргини	Total N	Време до појаве локалног рецидива (месеци)		Kruskal-Wallis H	P вредност
		Mean	Median		
<b>1a</b>	10	18.9	18.0	8.022	<b>0.046</b>
<b>1b</b>	6	13.5	13.5		
<b>2</b>	6	12.0	10.5		
<b>3</b>	5	18.8	19.0		

Нађена је статистичка значајност у времену протеклом од операције до појаве локалног рецидива код болесника са различитим градусом PanIN-а на ресекционој маргини (Kruskal-Wallis H=8.022; df 3; p=0.046). Уколико су болесници имали већи градус PanIN-а на ресекционој маргини, то је време протекло од оперативног лечења до појаве локалног рецидива било краће.

Што се тиче метастаза у јетри, није нађена статистички значајна разлика у времену протеклом од оперативног лечења до појаве метастатске болести између болесника са различитим градусом PanIN-а на ресекционој маргини (Kruskal-Wallis H=4.517; df 3; p=0.211).

Уз помоћ Nagelkerke R квадрат теста и модела логистичне регресије процењена је вероватноћа за појаву локалног рецидива код болесника који су имали PanIN-е на ресекционој маргини и који су имали већи градус PanIN-а у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора (Табела 5.38).

**Табела 5.38.** Процена вероватноће за појаву локалног рецидива на основу статуса ресекционе маргине и највећег градуса PanIN-а.

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	32,105 <sup>a</sup>	,594	,803

**Класификациона табела**

	Посматрано	Предвиђено			
		Локални рецидив у периоду праћења		Percentage Correct	
		Не	Да		
Step 1	Локални рецидив у периоду праћења	Не	27	2	93,1
		Да	3	40	93,0
Overall Percentage					93,1

**Варијабле у једначини**

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1	Највећи градус PanIN	2,650	,699	14,365	1	0,000	14,149	3,595	55,692
	PanIN – ресекциона маргина	3,916	1,360	8,295	1	0,004	50,207	3,494	721,388
	Constant	-6,626	1,722	14,803	1	0,000	,001		

На основу ове табеле види се да је вредност Nagelkerke R квадрат теста веома висока. На скали од 0 до 1 она износи 0.803, односно 80.3% варијабилитета за појаву локалног рецидива на основу статуса PanIN-а на ресекционој маргини (у овом случају присутност PanIN-а на ресекционој маргини) и највећег градуса PanIN-а. У класификационој табели приказана је анализа самог модела и из ње се види да је укупан проценат слагања 93.1%. Ово значи да ће доћи до појаве локалног рецидива у 93.1% случајева уколико се на ресекционој маргини панкреаса нађу PanIN-и уз већи градус PanIN-а (PanIN-2 и -3) у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC. Из анализе појединачних варијабли види се да је шанса да дође до појаве локалног рецидива 14.149 пута већа уколико се највећи градус PanIN-а који је верификован у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора повећа за једну мерну јединицу (на пример: са PanIN-1а на PanIN-1б или са PanIN-2 на PanIN-3). Овај модел може да се примени на 2 групе болесника дефинисаних у студији, тако да је вероватноћа да ће доћи до локалног рецидива у периоду праћења 14.149 пута већа у групи

2 (болесници са највећим градусом PanIN-а -2 и -3 у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора) наспрот болесницима у групи 1. Поред овога, у табели се види да ће се локални рецидив јавити 50 пута чешће код болесника који имају налаз PanIN-а на ресекционој маргини панкреаса. Ове две варијабле (статус PanIN-а на ресекционој маргини и највећи градус PanIN-а) су статистички значајни предиктори за појаву локалног рецидива у периоду праћења ( $p < 0.0001$ ).

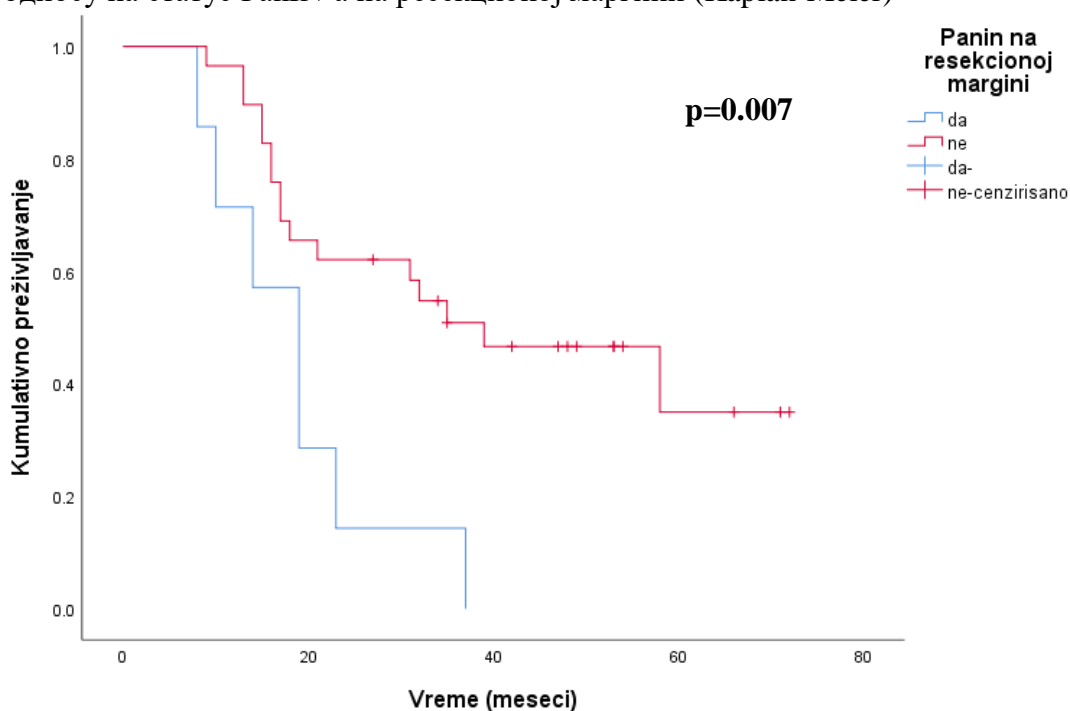
Уколико се у даљој анализи обухвати само прва група болесника (они са највећим градусом PanIN-а -1а и 1б), добија се да је само њих 7 од укупно 36 имало налаз PanIN-а на ресекционој маргини панкреаса. Дужина преживљавања у овој групи болесника приказана је на Табели 5.39 и Графикону 5.18.

**Табела 5.39.** Дужина преживљавања болесника у првој групи са и без налаза PanIN-а на ресекционој маргини

PanIN – ресекциона маргина	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Да	18.571	3.670	11.378	25.765	19.000	2.988	13.143	24.857
Не	43.117	4.847	33.616	52.618	39.000	10.996	17.448	60.552
Укупно	38.186	4.272	29.813	46.559	31.000	9.943	11.512	50.488

У групи 1 (група са највећим градусом PanIN-а 1а и 1б) нађено је статистички значајно дуже преживљавање (95% CI) код болесника који нису имали PanIN-е на ресекционој маргини, наспрот болесницима који су имали ( $\text{Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]} = 7.329$ ,  $p = 0.007$ ).

**Графикон 5.18.** Дужина преживљавања болесника са највећим градусом PanIN-a -1a и -1б у односу на статус PanIN-a на ресекционој маргини (Kaplan-Meier)



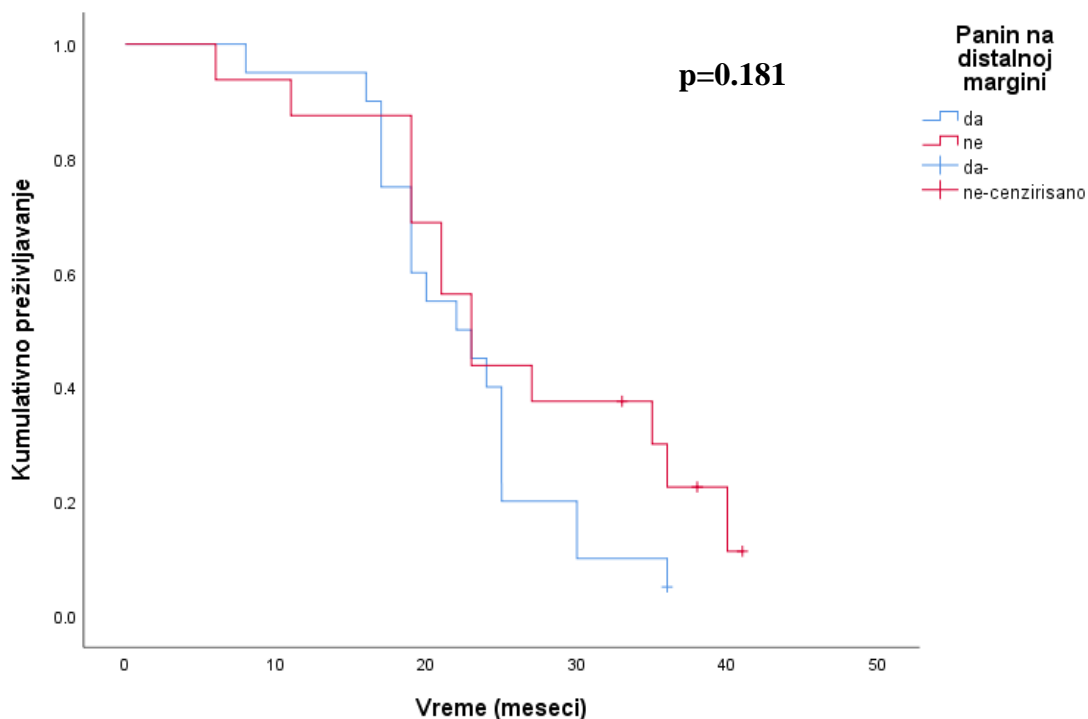
У другој групи болесника (група са највећим градусом PanIN-a 2 и 3), којих је било 36, њих 20 је имало налаз PanIN-a на ресекционој маргини, што је три пута више него код болесника у првој групи, код којих је било само 7 њих са налазом PanIN-a на ресекционој маргини. Дужина преживљавања у овој групи болесника приказана је на Табели 5.40 и Графикону 5.19.

**Табела 5.40.** Дужина преживљавања болесника у другој групи са и без налаза PanIN-a на ресекционој маргини

PanIN – ресекциона маргина	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Да	22.650	1.533	19.645	25.655	22.000	3.354	15.426	28.574
Не	26.250	2.669	21.020	31.480	23.000	1.984	19.111	26.889
Укупно	24.373	1.509	21.415	27.331	23.000	1.491	20.078	25.922

Није нађена статистички значајна разлика у дужини преживљавања (95% CI) у овој групи болесника (група са највећим градусом PanIN-a 2 и 3) између болесника са и без налаза PanIN-a на ресекционој маргини (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=1.789, p=0.181).

**Графикон 5.19.** Дужина преживљавања болесника са највећим градусом PanIN-a -2 и -3 у односу на статус PanIN-a на ресекционој маргини (Kaplan-Meier)



Дистрибуција болесника са налазом PanIN-a на ресекционој маргини приказана је на Табели 5.41, као и дужина преживљавања у овој групи болесника. Распореда оболелих у овој групи учињена је на основу највећег градуса PanIN-a који је пронађен на ресекционој маргини панкреаса.

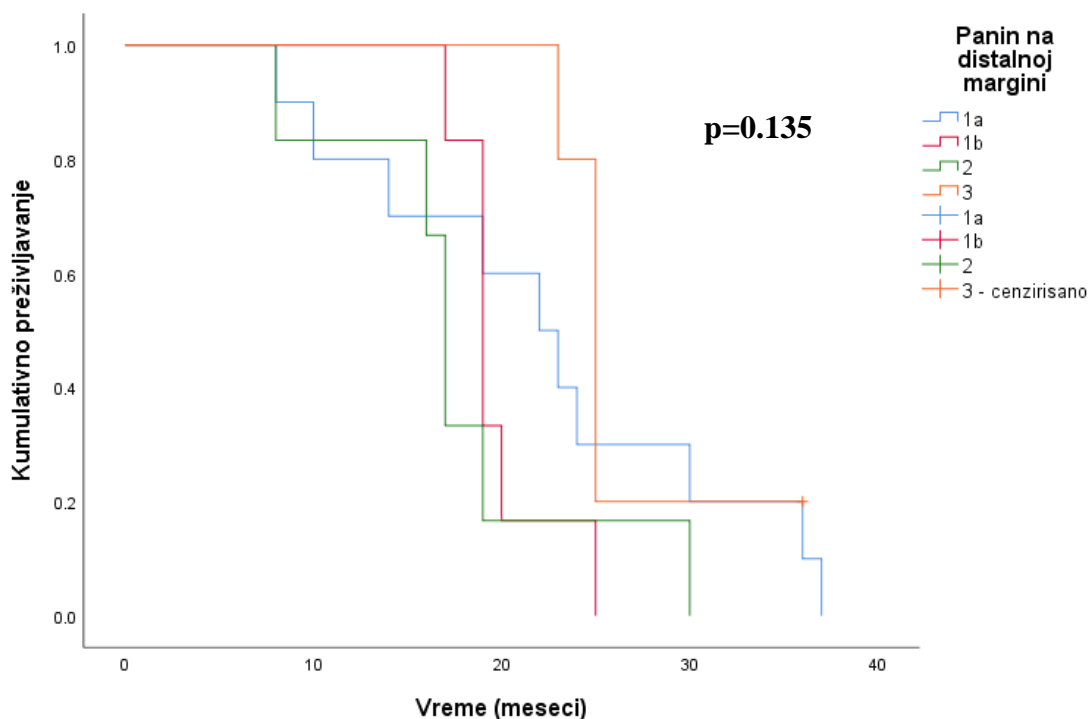
**Табела 5.41.** Дистрибуција болесника са налазом PanIN-а на ресекционој маргини у дужина преживљавања

Градус PanIN-а на ресекционој маргини	Total N	N of Events	Censored	
			N	%
1a	10	10	0	0.0
1b	6	6	0	0.0
2	6	6	0	0.0
3	5	4	1	20.0
Укупно	27	26	1	3.7

Дужина преживљавања								
PanIN-и на ресекционој маргини	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
			1a	22.300			3.166	16.095
1b	19.833	1.108	17.662	22.005	19.000	.770	17.491	20.509
2	17.833	2.892	12.166	23.501	17.000	.577	15.868	18.132
3	26.800	2.086	22.711	30.889	25.000	.596	23.831	26.169
Укупно	21.630	1.498	18.694	24.565	20.000	1.854	16.365	23.635

Није нађена статистички значајна разлика у дужини преживљавања (95% CI) између група болесника са различитим највећим градусом PanIN-а на ресекционој маргини (Chi-Square [Log Rank (Mantel-Cox)]=5.553, p=0.135) (Графикон 5.20).

**Графикон 5.20.** Дужина преживљавања болесника са различитим градусом PanIN-a на ресекционој маргини (Kaplan-Meier)



Обзиром да су нађене статистички значајне негативне корелације између хистолошког градуса (HG) тумора и највећег градуса PanIN-a у ткиву панкреаса PDAC, као и између HG и броја PanIN-a у 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса (Табела 5.17), у даљем делу истраживања извршене су анализе повезаности између HG PDAC са појавом локалног рецидива и метастатске болести јетре у периоду трајања студија. У циљу лакше анализе параметара од значаја, оболели су подељени на две групе на основу HG и то на следећи начин: прва група са добро диферентованим PDAC (HG 1), друга група са лошије диферентованим тумором (HG 2 и 3). Прва група је обухватила 10, а друга 62 болесника.

На табели 5.42 приказана је појава локалног рецидива код ове две групе болесника подељене на основу HG тумора.



**Табела 5.42.** Појава локалног рецидива у периоду праћења код две групе болесника

			Локални рецидив		Укупно
			Не	Да	
Хистолошки градус (HG)	1	N	2	8	10
		% у HG	20,0	80,0	100,0
	2 и 3	N	27	35	62
		% у HG	43,5	56,5	100,0
Укупно		N	29	43	72
		% у HG	40,3	59,7	100,0
<b>Chi-Square тест</b>					
			Value	p	
Pearson Chi-Square			1,985	,188	

На табели 5.43 приказана је појава метастаза у јетри код ове две групе болесника

**Табела 5.43.** Појава метастаза у јетри у периоду праћења код две групе болесника

			Метастазе у јетри		Укупно
			Не	Да	
Хистолошки градус (HG)	1	N	7	3	10
		% у HG	70,0	30,0	100,0
	2 и 3	N	21	41	62
		% у HG	33,9	66,1	100,0
Укупно		N	28	44	72
		% у HG	38,9	61,1	100,0
<b>Chi-Square Tests</b>					
			Value	p	
Pearson Chi-Square			4,730	,040	

Нађена је статистички значајна разлика у појави метастаза у јетри у периоду праћења између две групе болесника. Наиме, код значајно већег броја оболелих HG 2 и 3 тумора дошло је до појаве метастатске болести јетре у периоду праћења (Chi-square=4.730, p=0.040).

Обзиром на да је у претходним анализама показана статистичка значајност између LN односа и неких патохистолошких карактеристика тумора, као и утицај појаве локалног рецидива и метастазе у јетри на дужину преживљавања, у даљој анализи испитиван је

утица LN односа на појаву локалног рецидива и метастаза у јетри, али и других патохистолошких варијабли од значаја. На табели 5.44 приказане су клиничке и неке патохистолошке карактеристике тумора у односу на LN однос.

**Табела 5.44.** LN однос у зависности од клиничких карактеристика болесника и патохистолошких карактеристике ресектата

		LN однос					
		Valid N	Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75
<b>Локални рецидив</b>	Да	43	0.17	0.17	0.13	0.00	0.29
	Не	29	0.16	0.22	0.05	0.00	0.30
<b>р=0.414</b>							
<b>Метастазе у јетри</b>	Да	44	0.23	0.21	0.18	0.02	0.37
	Не	28	0.06	0.10	0.00	0.00	0.09
<b>р&lt;0.0001</b>							
<b>Највећи градус PanIN-a</b>	1a	17	0.13	0.23	0.00	0.00	0.11
	1b	19	0.21	0.18	0.20	0.04	0.36
	2	21	0.20	0.16	0.18	0.05	0.30
	3	15	0.11	0.19	0.00	0.00	0.18
<b>р=0.037</b>							
<b>HG градус</b>	1	10	0.05	0.10	0.00	0.00	0.06
	2	46	0.14	0.19	0.06	0.00	0.18
	3	16	0.31	0.17	0.30	0.21	0.39
<b>р&lt;0.0001</b>							

Нађена је статистички значајна разлика у LN односу између болесника са и без појаве метастатске болести јетре у периоду праћења ( $Z=-3.846$ ,  $p<0.0001$ ). Оболели који су имали већу вредност LN односа много чешће су развили метастатску болест јетре. Нађена је статистички значајна разлика у вредности LN односа између болесника са различитим највећим градусом PanIN-a који је евидентиран у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора (Kruskal-Wallis  $H=8.511$ ,  $p=0.037$ ). Болесници са већом вредности LN односа имали су мањи градус PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око тумора. Међутим, иако је постојала негативна корелација између највећег градуса PanIN-a и вредности LN односа, она није била статистички значајна (Spearman  $\rho=-0.005$ ,  $p=0.965$ ). Поред наведеног, нађена је статистички значајна разлика у вредности LN односа и HG градуса PDAC (Kruskal-Wallis  $H=16.122$ ,  $p<0.0001$ ). Болесници са већим HG имали су статистичко значајну већу вредност LN односа.

## 6. ДИСКУСИЈА

Карцином панкреаса, односно PDAC се обично дијагностикује у узнатредовалом стадијуму болести, са веома малим укупним преживљавањем. Међутим, случајно откривање ове болести која је у ранијим стадијумима и локализована само у ткиву панкреаса омогућује куративни третман са дужим преживљавањем. Иако је у последњих 10 година постигнут значајан напредак у дијагностици и лечењу оболелих од PDAC, прогноза оболелих је и даље са ниским укупним 5-годишњим преживљавањем које износи само око 6%.<sup>1,3,4,318,319</sup> Вероватан разлог овако лошег преживљавања су веома тешка дијагностика PDAC у раним фазама болести, али и отежана идентификација прекурсорних лезија високог ризика за карцином панкреаса. Издвајање групе оболелих од PDAC код којих ће се очекивати дуже преживљавање је од значаја за избор адекватног модалитета лечења. Поред статуса лимфних нодуса, као познатог прогностичког фактора у процени преживљавања оперисаних због PDAC, параметри који могу указивати на процену преживљавања обухватају: статус хируршких маргина, димензију тумора, степен диферентованости тумора, присуство или одсуство лимфатичне, васкуларне и перинеуралне инвазије, као и опште стање болесника и присуство удружених болести.<sup>6,320,321</sup>

Аутопсијске студије и испитивања хируршки уклоњених препарата карцинома панкреаса и/или биоптираних узорака панкреаса, као и релативно скорашња молекуларна испитивања показали су да PDAC настаје барем једним делом преко секвенце интра-епителна пролиферација/дисплазија-карцином.<sup>128,322,323</sup> Сматра се да већина PDAC настају преко PanIN-а, док веома мали број PDAC настаје од других макроскопских лезија панкреаса, као што су IPMN и MCN. Недавним испитивањима показано је да се место настанка прекурсорних лезија панкреаса налази у центрoацинусном одељку, а од PanIN-а нижег градуса и атипичног равног епитела могу настати тубуларни комплекси који су резултат ацинарно-дукталне трансформације.<sup>324,325</sup> Поред овога, сматра се да су PanIN-и високог градуса директни и непосредни прекурсор PDAC. Обзиром да је PDAC генерално резистентан на било коју врсту до сада познатог системског датог агенса (хемиотерапеутика, биолошког и/или генетског агенса), потенцијално куративни третман се може постићи само хируршком ресекцијом. Међутим, значајно повећање у укупној дужини преживљавања након хируршке ресекције забележено је само у случајевима када

је карцином малог дијаметра и ограничен само на панкреас, или, идеално, када се ради о прекурсорним лезијама.<sup>326</sup> Због тога, рано откривање PDAC, нарочито у преинвазивном стању, какви су PanIN-и високог градуса (PanIN-3 – карцином *in situ*), је од изузетне важности. Обзиром да PanIN-и спадају у микроскопске лезије панкреаса, то је њихово откривање преоперативно изузетно тешко, чак и немогуће. С тога, испитивања ових лезија и њихов биолошки однос са PDAC, као и ефекат на дужину преживљавања вероватно може допринети бољем и квалитетнијем лечењу овог карцинома. Поред тога, докази базирани на експерименталним моделима указују да у различитим деловима зрелог панкреаса постоји велики број региона са малигним потенцијалом. Генетским испитивањима дошло се до закључка да постоји огромна хетерогеност између појединих карцинома панкреаса, са различитим променама у геному и морфологији самих туморских ћелија.<sup>327,328,329</sup> Због наведеног, оправдана је претпоставка да постоје различити подтипови PDAC који настају независним путевима карциногенезе.<sup>320,330,331,332</sup> Такви различити типови карцинома панкреаса могу имати различиту биологију са дужим или краћим преживљавањем. Подтип PDAC са одсуством PanIN–а и мањим бројем PanIN–а може представљати посебну биолошку групу карцинома панкреаса, који има агресивније понашање, а са ниском осетљивошћу на било који хемотерапеутик и/или радиотерапију. Оваква врста тумора представља слабо диферентоване карциноме који настају независно од пута карциногенезе преко настанка и прогресије PanIN лезија. Такав могући начин карциногенезе PDAC се претпоставља, али није доказан. Оболели од овог типа PDAC могу имати краће преживљавање, што указује на потребу агресивнијег модалитета лечења у циљу обезбеђивања дужег преживљавања. С друге стране, дефинисање групе тумора који настају као последица постојања прекурсорних лезија – PanIN-а, може помоћи у одређивању различите стратегије лечења PDAC: опсежнија ресекција у здраво, примену неoadјувантне/адјувантне хемотерапије и/или радиотерапије. Идентификација типа PDAC који је директно везан за PanIN-е може бити од изузетног значаја, јер би се код таквих болесника могла очекивати боља прогноза, обзиром на разумевање настанка самог тумора и једног од потенцијалних узрока који је могао да доведе до њега.

Веома је мали број студија објављених до сада које су се бавиле преваленцијом и присуством/одсуством PanIN-а у инвазивном PDAC. Значајније интересовање за истраживања ових лезија у клиничким условима се јавило тек у последњих неколико

година. Показано је да су PanIN-и удружени са годинама старости и фиброзом панкреаса.<sup>130,322,333,334</sup> И у нашем истраживању нађено је да су болесници старије животне доби имали значајно већи градус PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC. Друга група болесника (са највећим градусом PanIN-a -2 и -3) имала је медијану година старости од 64, насупротив прве групе болесника (са највећим градусом PanIN-a -1a и -1b) са медијаном година старости од 58, што је била статистички значајна разлика. Показано је да гојазност и масна инфилтрација панкреаса (*fatty* панкреас) представљају факторе ризика за појаву PanIN-a.<sup>335</sup> Међутим, улога фиброзе и масне инфилтрације панкреаса у настанку PanIN-a није јасна, а преваленција и дистрибуција ових лезија у фибротичном и масном панкреасу није испитивана.

Ова студија је обухватила релативно хомогену групу болесника у погледу на стадијум болести. Није било болесника који су имали стадијум болести III, док је већина болесника (61%) била у IIb стадијуму болести. Поред тога, у овом истраживању сви болесници имали су присутну барем једну PanIN лезију у ресектату, али било је болесника код којих ова лезија није била присутна на ресекционој маргини панкреаса. За разлику од других студија, које су обухватиле болеснике са већим стадијумом болести, али и оне без налаза PanIN-a у ресектату,<sup>130,336,337,338,339,340</sup> ово истраживање садржи веома хомогену групу болесника. У само две студије објављене до сада, поред осталих патолошких карактеристика, анализирана је димензија тумора и њен однос са PanIN-има. У истраживању које је обухватило 124 болесника са PDAC, Oda Y и сар.<sup>340</sup> показали су да су димензија тумора заједно са нижим градусом PanIN-a фактори који упућују на лошију прогнозу и дужину преживљавања. Међутим, ови аутори нису упоређивали сам однос димензије тумора са статусом PanIN-a и нису класификовали PanIN-е на основу типа градуса. У студији Hassid BG и сар.<sup>336</sup> није показана разлика између димензије тумора и градуса PanIN-a. У нашој студији показано је да је димензија тумора, како на СТ прегледу, тако и на РН анализи, била у корелацији са PanIN-има. Наиме, што је градус PanIN-a био већи, димензија тумора је била већа, показујући статистички значајну позитивну корелацију између ове две варијабле. Поред тога, што је димензија тумора била већа, то је број PanIN-a на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC био већи. Такође, статистички значајно је била већа димензија тумора у другој групи болесника (са највећим градусом PanIN-a -2 и -3) насупротив оболелих у другој групи (са највећим

градусом PanIN-a -1a и -1б). Старија животна доб и већа димензија тумора у другој групи оболелих (са највећим градусом PanIN-a -2 и -3), али и већи број PanIN-a на 50 видних поља у ресектату око PDAC у овој групи, може указивати на спорију еволуцију и мању агресивност тумора насупрот прве групе болесника из овог истраживања. Иако би се очекивало да ће болесници из друге групе живети дуже, што је и назначено у првој хипотези истраживања, ово није био случај, а разлог краћег укупног преживљавања из друге групе болесника може бити објашњен и старијом животном доби оболелих у овој групи. У погледу на друге испитиване варијабле, димензија тумора није била у односу са HG тумора, али су болесници са већом димензијом тумора чешће имали дијабетес преоперативно. У ранијим истраживањима је показано да дијабетес може представљати фактор ризика за појаву малигнитета, укључујући и PDAC, али и да појава *de novo* дијабетеса може упућивати на карцином панкреаса.<sup>65,67,341,342</sup> У студији Matsuda Y и сар.<sup>339</sup> показано је да је већина болесника код којих је PanIN-3 био присутан у ткиву панкреаса имало дијабетес, сугеришући да хипергликемија и оксидативни стрес заједно са другим факторима, може бити укључен у карциногенезу панкреаса. Обзиром на резултате наше студије где су болесници са већом димензијом тумора имали чешће дијабетес и били старије животне доби, а да је већа димензија тумора била удружена са појавом PanIN-a већег градуса, могуће је да се ова врста карциногенезе одвијала преко самих PanIN лезија. Идиректни докази за ово обухватају следеће чињенице: а) старији болесници без тумора у ткиву панкреаса имали су већи број PanIN лезија; б) болесници са већим бројем PanIN-a у ткиву панкреасу око PDAC били старији;<sup>130</sup> ц) оболели од PDAC у старијој животној доби имали су PanIN-е већег градуса у ткиву панкреаса око тумора;<sup>343</sup> д) болесници у старијој животној доби са дијабетесом су чешће обољевали од PDAC;<sup>344</sup> е) болесници са ново-откривеним PDAC који су имали дијабетес имали су мање агресиван тумор;<sup>345</sup> и ф) болесници са дијабетесом и PDAC чешће су имали PanIN лезије високог градуса.<sup>339</sup>

У само једној до сада објављеној студији,<sup>340</sup> показана је позитивна корелација између броја PanIN-a у ресектату око тумора са највећим градусом PanIN-a. У нашој студији је такође показана оваква позитивна корелација. Међутим, у нашем истраживању је број PanIN-a рачунат на 50 видних поља у ткиву панкреаса око тумора, док је у наведеној студији узет у обзир укупан број PanIN-a у ресектату који је виђен. Међутим, разлика наше студије у односу на поменуто је у томе што је у нашој класификацији PanIN-a извршена

појединачно за сваки степен ове лезије, наспрот друге студије где су PanIN-а подељени у оне са ниским и високим градусом. Oda Y и сар.<sup>340</sup> анализирали су патохистолошке и клиничке параметре између две групе болесника (оних са ниским и високим градусом PanIN лезија), док је у нашем истраживању обухваћена пре свега анализа између појединих градуса PanIN-а, након чега су болесници подељени у две групе. Поред доказане позитивне корелације између броја и градуса PanIN-а, наше истраживање је обухватило и налаз PanIN-а на ресекционој маргини панкреаса што је позитивно корелисало са највећим градусом PanIN-а и бројем PanIN-а на 50 видних поља у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC. Интересантно је да је ово истраживање прво које је показало негативну корелацију између HG тумора и градуса PanIN лезија. Већина болесника код којих је HG био већи имали су мањи градус PanIN-а око тумора, али и мањи број PanIN-а око тумора. Таква корелација била је такође негативна и након поделе болесника у две групе у односу на PanIN лезије. У студији Hassid BG и сар.<sup>336</sup> болесници који су имали слабије диферентоване туморе углавном нису имали налаз PanIN-а око тумора или је њихов градус био нижег степена. У наведеној студији укупан број болесника био је подељен у 3 групе и то: на оне без PanIN лезија, са PanIN лезијама ниског градуса и на оболеле са PDAC и PanIN-има високог градуса. Анализа није обухватила корелације између појединих градуса PanIN лезија и степена диферентованости PDAC. Овакви резултати директно указују на постојање два типа PDAC који настају различитим начинима карциногенезе; једни преко PanIN-карцином секвенце, а други независно од овога.

У компаративној анализи између статуса PanIN-а и оболелих са различитим стадијумима болести, нађено је статистички значајно већи број PanIN-а у 50 видних поља не-неопластичног ткива панкреаса око тумора код болесника већег стадијума болести. Такође, болесници у већем стадијуму болести имали су већи градус PanIN-а око тумора. Обзиром да класификовање болесника у одређен стадијум болести умногоме зависи од димензије тумора T, TNM класификације, овакав резултат се могао и очекивати. Болесници који су имали већи број PanIN-а у 50 видних поља не-неопластичног ткива панкреаса значајно чешће су имали R1 ресекцију. Иако је у другим студијама описано да су болесници са већим градусом PanIN-а знатно чешће имали присутну васкуларну (венску) инвазију од стране PDAC,<sup>340</sup> као и перинеуралну инвазију,<sup>336</sup> у нашој студији то

није био случај, осим чешћег R1 статуса код болесника са већим бројем PanIN-a у ткиву панкреаса око тумора. Ово је прво истраживање које је у анализи обухватило однос броја PanIN-a око тумора и R статус. Разлика у резултатима између наше студије, где оболели са већим градусом PanIN-a око тумора нису имали чешћу перинеуралну и/или васкуларну инвазију, и других студија где је то био случај,<sup>336,340</sup> може да лежи у чињеници да је некада веома тешко направити разлику између PanIN лезија, нарочито PanIN-3 лезија и директне микроскопске карциномске инвазије самих дуктуса и васкуларних структура.<sup>346</sup> Оваква интерпретација патохистолошког налаза директно може утицати на прогнозу радикално оперисаних. Наиме, болесници који су сврстани у групу оболелих код којих је присутна васкуларна или перинеурална инвазија од стране PDACa, заправо се могу сврстати у групу оних са PanIN лезијама високог степена око тумора без директне карциномске васкуларне/перинеуралне инвазије.<sup>336,340,346</sup> И заправо, ова група болесника има боље преживљавање, са дужим периодом без рецидива болести, насупрот групе болесника без PanIN лезија и оних са овим лезија ниског степена дисплазије.<sup>336,340</sup> Са друге стране, не препознавање ових лезија на ресекционим маргинама панкреаса може утицати на сврставање болесника у групу оних са R1 ресекцијом, као и обрнуто. Интересантно, забележено је да је број позитивних лимфних нодуса, односно N1 статус био чешће присутан код болесника без PanIN лезија или код болесника са PanIN лезија нижег градуса,<sup>336</sup> што у нашој студији није био случај, јер није било разлике између група са мањим и већим градусом PanIN-a у односу на N1 статус. Међутим, оболели у N1 статусу и они са већим LN односом имали су слабије диферентован тумор (већи HG). У неколико студија показана позитивна корелација између броја позитивних лимфних нодуса и диференцијације тумора, као и између већег LN односа и HG тумора.<sup>347,348</sup> У нашем истраживању такође показано да слабије диферентовани тумори имају већи LN однос, односно већи број позитивних лимфних нодуса. Обзиром да је забележена негативна корелација између градуса и броја PanIN-a са HG тумора, било би очекивано да ће оболели са мањим градусом PanIN-a имати чешћи N1 статус и већи LN однос. Могући разлог због чега није добијен овакав резултат може да лежи у чињеници релативно малог броја анализираних болесника обухваћених у нашем истраживању, за разлику од других објављених студија.<sup>336,340</sup> Међутим, како је раније доказано да болесници са PDAC без PanIN-a или са PanIN-има ниског степена живе краће након хируршке интервенције,<sup>340</sup> да



болесници са боље диферентованим туморима имају већи број и већи градус PanIN-а око тумора и живе дуже,<sup>336,340</sup> а резултати овог истраживања су показали сличан тренд у погледу на анализу самих патохистолошких препарата, са великом вероватноћом се може претпоставити да се ради о два различита пута карциногенезе PDAC.

Укупно средње преживљавање болесника у овом истраживању износило је 32 месеца, са медијаном од 23 (19-26) месеци. Насупрот дужине преживљавања у другим студијама,<sup>12,336,349,350,351,352</sup> која износи нешто више, релативно мања дужина преживљавања у нашој студији може се објаснити са више аспеката. Прво, ни један болесник у нашој студији није примио неoadјувантну хемиотерапију, иако је вероватно било потенцијалних кандидата обзиром да је 44 болесника спадало у групу оних са Пб стадијумом болести. Показано је да једна група оболелих од PDAC који су сврстани у IIа и III стадијум болести имају дуже преживљавање након примене неoadјувантне терапије.<sup>311,317</sup> По савременим ставовима базираним на доказима из литературе, само оболели од PDAC код којих је врло вероватно да ће ресекционе ивице бити негативне кандидати су за радикалну хируршку интервенцију одмах након постаљања дијагнозе. Болесници који се примарно радикално оперишу имају 5-годишње преживљавање од 10-25%, док је учесталост R0 ресекције код њих између 49% и 71%.<sup>353,354,355,356,357,358,359</sup> У циљу повећања укупног преживљавања код оболелих са ресектабилним тумором, примена неoadјувантне хемиотерапије дала је обећавајуће резултате.<sup>311,317</sup> Поред повећања стопе ресектабилности након неoadјувантне терапије, радикално оперисани имали су мању учесталост R1 ресекције. Наиме, учесталост R0 ресекције након примене неoadјувантне терапије повећала се са 73.6% на 82.1%, док се код болесника који су примарно сврстани у групу нересектабилних R0 ресекција је достигла 79.2% након примене неoadјувантне терапије.<sup>311,317,360</sup> Друго, релативно мали број болесника је примио адјувантну хемиотерапију, иако је у последњих 10 година примена адјувантне терапије индикована код свих болесника. Резултати Интернационалних рандомизираних студија (ESPAC 1-4),<sup>311,314,317</sup> јасно су показали да адјувантна терапија продужава укупно преживљавање и учесталост појаве локалног рецидива код радикално оперисаних због PDAC. Резултати ових студија снажно препоручују примену адјувантне терапије као стандардну постоперативну терапију код свих оболелих од карцинома панкреаса. Основна и стандардна терапија код свих радикално оперисаних обухвата примену гемцитабина. Међутим, у ESPAC-4<sup>311</sup> студији медијана преживљавања код

радикално оперисаних (укључујући и оне са мултивисцералном ресекцијом у III стадијуму болести, али и оне у Ia стадијуму) који су примали гемцитабин као монотерапију износила је 25.5 месеци. Применом капецитабина уз гемцитабин, медијана преживљавања се повећала на 28 месеци, уз статистичку значајност у дужини преживљавања. Ефекат примене гемцитабина на дужину преживљавања зависи од стадијума болести, дужине примене терапије и клиничко-патолошких параметара.<sup>314,317</sup> У неким студијама није евидентирано дуже преживљавање радикално оперисаних који су примали гемцитабин у односу на оне који нису добијали адјувантну терапију.<sup>313,361</sup> У нашем истраживању адјувантну терапију примило је 55 болесника (76%), без статистички значајне разлике у дужини преживљавања између групе болесника који су примили адјувантну хемиотерапију и оних који нису. Треће, у нашој земљи протокол адјувантне хемиотерапије чини само гемцитабин, насупротив стандардне адјувантне хемиотерапије гемцитабина и капецитабина, уз евентуалан додатак неког другог агенса.<sup>203,311,362</sup> Четврто, број болесника који су реоперисани због појаве локалног рецидива у циљу потенцијално куративног третмана практично није ни било. По савременим ставовима, изолована појава локалног рецидива радикално оперисаних због PDAC представља индикацију за оперативним лечењем у циљу дужег преживљавања.<sup>363</sup> У недавно објављеном систематском прегледу Groot P и сар.<sup>364</sup> који је обухватио 313 болесника са изолованим локалним рецидивом након радикалне операције због карцинома панкреаса, најдуже преживљавање имали су оболели код којих је учињена поновна ресекција (ре-ресекција). Средња дужина преживљавања код ових болесника након ре-ресекције износила је 32 месеца, насупротив 19 месеци након примене хеморадиотерапије без поновне хируршке интервенције. У нашем истраживању, најдуже средње преживљавање имали су болесници у Ia стадијуму болести, које је износило 57 месеци. Насупрот њима, оболели у IIb стадијуму болести имали су средње преживљавање од 23 месеца. Средње преживљавање у нашој студији може се упоредити са преживљавањем болесника у другим студијама када је у питању стадијум болести. Међутим, нешто ниже преживљавање у стадијуму болести Ia и Ib у нашој групи болесника може се објаснити мањим бројем болесника који су примили адјувантну хемиотерапију, насупротив болесника у другим студијама.<sup>348,349,351</sup> У студији Rochefort MM и сар.<sup>348</sup> преко 90% болесника примили су адјувантну хемиотерапију насупротив 76% болесника у нашој студији. Значајно дужа медијана преживљавања у нашој студији била је у групи оболелих

без позитивних лимфних нодуса, која је износила 45 (36-53) месеци, наспрот групе оболелих са позитивним лимфним нодусима од 22 (19-26) месеца. Међутим, у нашој групи болесника било је значајно више оних са позитивним лимфним нодусима (преко 70% болесника) наспрот приближно истог броја оболелих са и без позитивних лимфних нодуса у другим студијама.<sup>347,348</sup> Ово може да се објасни већим бројем оболелих у нашем истраживању, који су имали слабије диферентоване туморе, односно само 10 болесника са HG 1 PDAC. У више истраживања је показана позитивна корелација између HG тумора и туморски измењених лимфних нодуса.<sup>347,348,349,350,365</sup> Што је и очекивано, статистички значајно дуже преживљавање имали су болесници код којих је учињена R0 ресекција. Код 14 болесника код којих је учињена R1 ресекција имали су медијану преживљавања од 19 (15-22) месеци, што је готово идентичан проценат оперисаних болесника са R1 ресекцијом са сличном медијаном преживљавања која је показана у другим студијама на великим серијама болесника.<sup>347,348,362</sup> Један од недостатака наше студије је детаљнија евалуација R статуса. Наиме, у недавно објављеној мултицентричној студији под руководством групе из Хајделберга и покровитељством Европског панкреасног клуба, извршена је процена кумулативног преживљавања код 1151 болесника на основу R статуса.<sup>362</sup> У овој студији нађено је статистички значајно дуже кумулативно преживљавање код болесника у R0 статусу са чистим маргинама >1 милиметра, наспрот болесницима са чистом маргином <1 милиметра, као и оним са позитивном маргином. Наиме, код 43.9% болесника из ове анализе учињена је R1 ресекција. Медијана преживљавања оболелих са R0 >1 милиметра износила је 24.9 месеци, са R0 (R1) <1 милиметра 25.4 месеца, а медијана преживљавања оболелих са директно позитивним ресекционим ивицама (R1 ресекција) износила је 18.7 месеци. У анализи подгрупа и мултиваријантној анализи, нађено је статистички дуже преживљавање болесника са R0 ресекцијом >1 милиметра наспрот групи са R0 <1 милиметра, уколико се радило о слабије деферентованим туморима и позитивним лимфним нодусима. Значај ове студије указао је на потребу шире ресекционе ивице у циљу што дужих негативних ресекционих маргина. Негативна ресекциона ивица која је већа од 1 милиметра удружена је са дужим преживљавањем радикално оперисаних болесника због PDAC.<sup>362,366</sup> Наше истраживање није обухватило мерење дужине ресекционе маргине без тумора, као ни евалуацију ресекционе маргине у пределу везивног ткива доње ивице панкреаса, што представља један од основних недостатака. Препоручено је да се поред

ресекционе ивице панкреаса врата панкреаса одстрањених узорака, процењује ресекциона ивица холедохуса, јејунума, везивно ткиво иза главе панкреаса, горње и доње ивице панкреаса, медијални и унцилатни део панкреаса (укључујући маргине ка горњој мезентеричној артерији и вени), предња страну панкреаса, као и ресекциона ивица у пределу желуца или дуоденума, у зависности од врсте ресекције.<sup>203,362</sup> Сам проблем R статуса у онколошкој хирургији панкреаса познат је уназад више од 20 година. Наиме, број линија ресекције које је потребно евалуирати се значајно повећао у последњих 10 година.<sup>203</sup> Код великог броја оперисаних због PDAC присутна је перинеурална инвазија, за коју неки сматрају да је тип R1 ресекције.<sup>367,368</sup> Детаљним хистопатолошким прегледом одстрањених препарата R1 ресекција може да буде присутна и да износи и преко 80%.<sup>369</sup> Поред тога, присуство преканцерозних лезија на ресекционим ивицама панкреаса може бити протумачено ка R1 статус.<sup>346</sup> Међутим, иако је важан фактор у укупном преживљавању и настанку локалног рецидива болести, R1 статус у онколошкој хирургији нема велики значај у случају постојања других негативних параметара и предиктора исхода (слабо диферентовани тумори и позитивни лимфни нодуси).<sup>243,348-352,362</sup> У нашој студији краће преживљавање ималу су болесници са присутном лимфатичном и перинеуралном инвазијом, али није било разлике у дужини преживљавања болесника са и без присутне васкуларне инвазије. Иако је у неким студијама показано да је перинеурална и лимфоваскуларна инвазија од стране PDAC била удружена са краћим кумулативним преживљавањем, у мултиваријантној анализи ове карактеристике ресектата нису биле значајни предиктори лошег исхода, а поред тога, неке студије нису анализирале перинеуралну инвазију.<sup>12,348,349</sup> Такође, оболели са слабије диферентованим тумором живели су значајно краће у нашој групи болесника, што је и доказано у великом броју раније објављених студија.<sup>12,243,348,349,352,370</sup>

У доступној литератури не постоји велики број студија које су испитивале време до појаве локалног рецидива и/или метастаза у јетри након радикалне хируршке интервенције због PDAC у глави панкреаса. Наиме, већина студија се бавила укупним преживљавањем и/или временом од оперативног лечења до поновне појаве болести без јасне дефиниције да ли се радило о појави локалног рецидива и/или метастаза у јетри или пак перитонеумске дисеминације болести. Фактори који су познати а који утичу на чешћу поновну појаву болести након хируршке интервенције обухватају R1 статус, васкуларну инвазију, лоше

диферентоване туморе, већи дијаметар тумора, већи LN однос, већи стадијум болести, изостанак адјувантне хемио и/или радиотерапије, али и присуство постоперативних компликација.<sup>345,346,350,371,372,373,374</sup> У нашој групи, код 60% болесника је дијагностикован локални рецидив у периоду праћења, а код 61% болесника појава метастазе у јетри. Код 25 (34.7%) болесника од укупног броја оболелих је дошло до појаве и локалног рецидива и метастаза у јетри. Дужина преживљавања је била мања код болесника који су развили локални рецидив и/или метастазе у јетри у односу на оне који нису (24 месеца наспрот 42 месеца за локални рецидив, 23 месеца наспрот 48 месеци за метастазе у јетри и 20 месеци наспрот 49 месеци за локални рецидив и метастазе у јетри). Такође, болесници код којих је дошло до појаве метастатске болести јетре живели су краће у односу на болеснике код којих је дошло само до појаве локалног рецидива болести (23 наспрот 24 месеца). Међутим, настанак постоперативних компликација није утицао на дужину преживљавања као ни на поновну појаву болести након операције.

У студији Hassid MD и сар.<sup>336</sup> нађено је да су болесници без PanIN-а око PDAC живели значајно краће са медијаном преживљавања од 12.8 месеци, наспрот групе болесника са PanIN-има нижег градуса са медијаном преживљавања од 26.3 месеца и болесника са PanIN-има високог градуса са медијаном преживљавања од 23.8 месеци. Ово се може објаснити различитим типовима PDAC, који имају различите путеве карциногенезе.<sup>336,340</sup> Наше истраживање није обухватило болеснике без PanIN-а, тако да су медијане преживљавања код болесника са различитим градусом PanIN-а биле следеће: код болесника са највећим градусом PanIN-1a 58 (20-96) месеци; PanIN-1b 19 (15-23) месеци; PanIN-2 22 (16-28) месеца и PanIN-3 23 (21-25) месеца. Иако није нађена статистичка значајност у дужини преживљавања између ових група, ипак, разлика је била близу нивоа статистичке значајности ( $p=0.058$ ). Међутим, након поделе болесника у две групе на основу највећег градуса PanIN-а у ткиву панкреаса око тумора, кумулативна дужина преживљавања у првој групи (са највећим градусом PanIN-а -1a и -1b) износила је 31 (12-50) месец. Медијана преживљавања у другој групи болесника (са највећим градусом PanIN-а -2 и -3) износила је 23 (20-26) месеца, што је била статистички значајна разлика у дужини преживљавања између ове две групе ( $p=0.049$ ). Овим резултатом хипотеза 1 овога истраживања није потврђена. Како је наведена студија Hassid MD и сар.<sup>336</sup> показала да су болесници без PanIN-а у ткиву панкреаса око PDAC чешће имали слабије диферентован

тумор, који је сам по себи лош прогностички фактор,<sup>343,344,346</sup> евидентно је да сама диференцијација тумора више утиче на дужину преживљавања од самог статуса PanIN-a. Доказ за ову чињеницу је и разлутат из ове студије да су болесници са већим HG PDAC живели значајно краће него болесници са боље диферентованим тумором. Иако су болесници са мањим градусом PanIN-a у нашем истраживању имали већи HG тумора и обратно, у групи болесника са већим градусом PanIN-a били су присутни други фактори који су утицали на дужину преживљавања. Ти фактори обухватили су већи туморски стадијум T TNM класификације и већи стадијум болести. Како је доказано да величина тумора утиче на дужину преживљавања, као и стадијум болести који је сам по себи дефинисан статусом T и N TNM класификације,<sup>347-349</sup> јасно је да су у обе испитиване групе болесника ови фактори утицали на дужину преживљавања. Међутим, код болесника из прве групе (са највећим градусом PanIN-a -1a и -1b) локални рецидив се јавио знатно ређе у односу на болеснике из друге групе (са највећим градусом PanIN-a -2 и -3) (9 насупрот 34 болесника,  $p < 0.0001$ ). Код 6 болесника из прве групе евидентиран је R1 статус насупрот 8 болесника из друге групе и код свих је дијагностикована појава локалног рецидива у периоду праћења. Након издвајања болесника са R1 статусом, а који су добили локални рецидив (3 болесника у првој групи и 26 у другој), статус PanIN-a се опет показао као независан предиктор појаве локалног рецидива болести. Такође, вероватноћа да ће доћи до појаве локалног рецидива при порасту градуса PanIN-a за једну нумеричку вредност износила је 50.3 пута у овом истраживању (Табела 5.26 и 5.27). Насупрот овоме, није било статистички значајне разлике у појави метастаза у јетри између ове две групе болесника. Такође, болесници са боље диферентованим PDAC (HG1 насупрот HG2 и HG3) имали су значајно ређу појаву метастатске болести јетре ( $p = 0.04$ , Табела 5.46 и 5.47), док разлике између ове две групе болесника у појави локалног рецидива није било. Ово говори у прилог томе да болесници са лошије диферентованим тумором живе краће, јер чешће добијају метастатску болест јетре, насупрот оних са нижим HG PDAC. Поред тога, болесници са већим градусом PanIN-a око тумора, у овом истраживању, чешће су добијали локални рецидив насупрот оних са нижим градусом ових лезија, иако су болесници са овим градусом PanIN-a имали већи HG PDAC. Како је показано да су болесници са појавом метастатске болести јетре живели краће у односу на болеснике са појавом локалног рецидива, произилази да степен диферентованости PDAC има већи утицај на дужину

преживљавања од самог статуса PanIN-a. Одговор на питање зашто су болесници са већим градусом PanIN-a живели краће у односу на оне са нижим градусом, иако су имали нижи HG PDAC, може бити то што су болесници у овој групи у одређеном тренутку развили метастатску болест јетре (Табела 5.24). Исто тако, болесници из ове групе били су статистички значајно старији насупротив оболелих из прве групе. Обзиром да је раније доказано да оболели од PDAC старије животне доби имају краће кумулативно преживљавање након радикалне хируршке интервенције у односу на млађе болеснике,<sup>130,343,344</sup> вероватан разлог краћег преживљавања у овој групи радикално оперисаних могу бити и године старости.

У доступној медицинској литератури објављена је само једна студија која је показала позитивну корелацију између броја PanIN-a и градуса PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC.<sup>340</sup> У овој студији Oda Y и сар. нашли су значајно већи број PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око карцинома панкреаса код болесника који су имали веће градусе PanIN лезија. Интересантно је да су у овој студији болесници који су имали  $\geq 15$  PanIN-a око тумора имали значајно дужи период без поновног јављања болести него болесници који су имали  $< 15$  PanIN-a око тумора. Исто тако, болесници са већим бројем PanIN-a око тумора имали су значајно дуже преживљавање. Објашњење бољег преживљавања код болесника са већим градусом и бројем PanIN-a око PDAC, ови аутори дали су могућношћу *de-novo* карцинома код болесника са мањим градусом ових лезија, јер је учесталост PanIN-1 лезија била иста код болесника са и без инвазивног карцинома. Надаље, много мањи број PanIN-a је био присутан у групи оболелих са нижим градусом PanIN-a око тумора. Овакав налаз аутори су упоредили са случајевима оваријалног серозног карцинома и карцинома колона и ректума код којих карциноми са прекурсорним лезијама имају бољу прогнозу од *de-novo* насталог карцинома.<sup>375,376</sup> У случају PDAC, инвазивни карцином у групи болесника са нижим градусом PanIN-a настаје *de-novo*, насупротив инвазивном дукталном карциному у групи болесника са вишим градусима PanIN-a који се развија преко PanIN – карцином секвенце, навели су ови аутори. Упоређујући своје резултате са резултатима експерименталних модела трансгених мишева,<sup>377,378,379</sup> аутори су такође навели да PDAC у групи болесника са нижим градусом PanIN-a вероватно имају различите гене у алтерацији него болесници са вишим градусом PanIN-a, што укључује значајну биолошку различитост ових тумора али и разлике у патогенези и

прогнози ових тумора. У нашим претходним истраживањима на 44 болесника оперисаних због PDAC нашли смо значајно већи број PanIN-а код болесника са већим градусом ових лезија око тумора, већом димензијом тумора, али и чешћи настанак локалног рецидива код болесника са већим бројем и градусом PanIN-а око PDAC.<sup>380,381,382</sup> У овом истраживању број PanIN-а око PDAC био је значајно већи код болесника са већим градусом ових лезија. Болесници са већим бројем PanIN-а су живели значајно краће у односу на болеснике са мањим бројем ових лезија. Такође, болесници са већим бројем PanIN-а око тумора знатно чешће су добили локални рецидив у периоду праћења, али није било разлике у броју ових лезија и појаве метастатске болести јетре (Табела 5.33). Предност наше студије у односу на студију Oda Y и сар.<sup>340</sup> је што је у нашој студији прецизиран период без болести, односно одвојене су групе болесника са и без појаве локалног рецидива односно метастаза у јетри. Разлике у дужини преживљавања у нашој студији и студији Oda Y и сар. код болесника са различитим градусом PanIN-а може се објаснити управо чешћом појавом локалног рецидива у групи оболелих са већим градусом PanIN-а (PanIN-2 и PanIN-3), али не појавом метастатске болести јетре у нашем истраживању. Обзиром да су болесници са појавом метастатске болести јетре живели значајно краће у односу на оболеле са дијагностикованим локалним рецидивом, да је значајан фактор за појаву локалног рецидива био градус PanIN-а, а да је значајан фактор који је утицао на појаву метастаза у јетри био LN однос и степен диферентованости тумора, јасно је због чега су болесници са PanIN-1а и PanIN-1б као највећим градусом ових лезија око тумора живели дуже у односу на другу групу болесника са већим градусом PanIN-а. Међутим, оно што подржава претпоставку Oda Y и сар. да постоје два типа PDAC у нашем истраживању је чињеница, раније наведена, негативна корелација између градуса PanIN-а и HG тумора, позитивна корелација између димензије тумора и градуса PanIN-а, као и чешће појаве метастатске болести јетре у случају већег HG, али без утицаја HG тумора на појаву локалног рецидива.

Значајност *ex-tempore* прегледа ресекционе ивице панкреаса била је предмет дебата и истраживања на међународном нивоу у последњих 10 година, међутим јасан консенсуз за процену панкреасне ресекционе маргине и даље не постоји.<sup>366</sup> R статус ресекционе маргине панкреаса је јасно је дефинисан,<sup>362</sup> али детаљнија анализа ове ресекционе ивице на *ex-tempore* прегледу није дефинисана протоколом нити било којим водичем. Наиме, само неки центри у Европи процењују статус PanIN-а на ресекционој ивици панкреаса при *ex-*



*tempore* прегледу, сматрајући да уколико се нађе PanIN-3 лезија потребно је урадити додатну ресекцију панкреаса током наставка операције. Међутим, додатна ресекција панкреаса може имати за последицу јатрогени ризик за појаву ендокрине панкреасне инсуфицијенције али и других компликација везаних за опсежније (мултивисцералне) ресекције панкреаса.<sup>383</sup> Са друге стране, у случају налаза већег градуса PanIN-а на ресекционој ивици панкреаса, може имати за последицу појаву локалног рецидива и могуће краће преживљавање код ових болесника, као што је показано у овом истраживању. У само једној до сада објављеној студији анализиран је утицај PanIN-а на ресекционој маргини у односу на дужину преживљавања радикално оперисаних болесника због PDAC.<sup>337</sup> У овој студији Matthaei H и сар. анализирали су PanIN-е на ресекционој маргини панкреаса код 208 оперисаних болесника због PDAC. Од укупног број болесника ови аутору су нашли PanIN лезије на ресекционој маргини панкреаса код око 50% болесника, иако су сви болесници оперисани R0 ресекцијом, како је наведено у студији. Није нађена разлика у дужини преживљавања између група болесника са и без PanIN лезија на ресекционој маргини панкреаса. Болесници код којих је нађен било који градус PanIN лезија живели су 17.7 месеци наспрот 18.5 месеци код болесника код којих није идентификована ни једна PanIN лезија на ресекционој маргини. Интересантно је да је нађено дуже преживљавање, које није било значајно, код болесника са PanIN-3 лезијом на ресекционој маргини наспрот болесника са PanIN-1 и PanIN-2 лезијама на ресекционој маргини. Разлог оваквог преживљавања у овој студији, а које се значајно разликује од резултата из нашег истраживања, лежи у чињеници да је преко 60% болесника у студији Matthaei H и сар. имало лоше диферентован тумор. У нашој студији PanIN лезије на ресекционој маргини су биле идентификоване код 37.5% болесника. Болесници без ових лезија на ресекционој маргини панкреаса живели су 39 месеци наспрот 22 месеца код болесника са налазом ових лезија на ресекционој маргини, што је била статистички значајна разлика (Графикон 5.17). Разлог релативно дужег преживљавања у нашој серији може се објаснити хомогеној групи оболелих у нашем истраживању са стадијумом болести до IIb, наспрот 125 болесника у T3 стадијуму и 3 болесника у T4 стадијуму болести TNM класификације у студији Matthaei H и сар. Такође, у наведеној студији било је чак 83 болесника са HG3 и 1 болесник са HG4 PDAC, 99 болесника са венском инвазијом, 35 болесника са лимфатичном инвазијом и 187 болесника са перинеуралном инвазијом од

стране тумора. Поред наведеног, веома је необично да је код свих ових болесника, са оваквим хистопатолошким карактеристикама учињена R0 ресекција, док аутори нису навели начин патохистолошке евалуације и преглед ресекционих маргина узорка. Један од додатних недостатака ове студије у односу на нашу је изостанак евалуације фактора који доводе до појаве локалног рецидива, односно метастатске болести јетре. У нашем истраживању болесници који су имали PanIN-е на ресекционој маргини имали су знатно чешћу појаву локалног рецидива у периоду праћења, док статус PanIN-а на ресекционој маргини није утицао на појаву метастатске болести јетре. Поред тога, време од операције до појаве локалног рецидива био је значајно краћи код болесника који су имали већи градус PanIN-а на ресекционој маргини (Табела 5.36). У првој групи болесника (група са највећим градусом PanIN-а -1а и -1б) нађено је само 7 болесника који су имали PanIN-е на ресекционој маргини, наспрот 20 болесника у другој групи (група са највећим градусом PanIN-а -2 и -3), што је била статистичка значајна разлика. Иако је био мали број болесника за анализу дужине преживљавања у првој групи, нађено је значајно дуже преживљавање код оних који нису имали PanIN-е на ресекционој маргини (43 наспрот 19 месеци). Међутим, у другој групи није било статистички значајне разлике у дужини преживљавања између болесника са и без налаза PanIN-а на ресекционој маргини. У нашем истраживању доказали смо да је налаз PanIN-а на ресекционој маргини веома значајан предиктор за појаву локалног рецидива болести. Уколико је на ресекционој маргини била присутна PanIN-2 или PanIN-3 лезија, у 93% случаја дошло је до појаве локалног рецидива. Ако је у другој групи болесника (група са највећим градусом PanIN-а -2 и -3) на ресекционој маргини била присутна PanIN лезија, ови болесници су 50 пута чешће развили појаву локалног рецидива. Оваква анализа и слични резултати нису објављени ни у једној до сада доступној студији.

Резултати овог истраживања указују да су PanIN-и лезије које засигурно доводе до настанка PDAC, јер се чешће налазе код тумора већих димензија, старијих особа, већи градуси PanIN-а корелирају са димензијом тумора и бројем ових лезија око тумора. Са друге стране, група болесника са већим градусом ових лезија (PanIN-2 и -3) чешће добија локални рецидив, али не метастазе у јетри. Иако ова група болесника не живи дуже у односу на болеснике са нижим градусом PanIN-а, како је претпостављено и како је објављено у другим студијама<sup>337,340</sup>, код њих је јасно да би додатна ресекција током

операције имала смисла, јер би смањила учесталост појаве локалног рецидива. Како појава локалног рецидива утиче на дужину преживљавања, тако би идентификација ових болесника и већа ресекција панкреаса током операције, а потом и евентуална примена постоперативне радиотерапије довела до смањења учесталости локалног рецидива. Са друге стране, ово истраживање је недвосмислено показало да постоји два типа PDAC. Први тип тумора био би агресивнијег биолошког понашања, слабије диферентован, који чешће даје метастазе у регионалним LN, чешће даје метастатску болест јетре и не настаје преко PanIN – карцином секвенце. Докази за то који произилазе из ове студије обухватају учесталију појаву метастатске болести јетре која за резултат има краће преживљавање, а што је удружено са слабијом диференцијацијом тумора, налазом PanIN-а мањег градуса (PanIN-1a и -1b), мањим бројем ових лезија око тумора и ређу налаз PanIN-а на ресекционој ивици. Друга врста тумора представљао би PDAC „повољнијег“ биолошког понашања, који се карактерише релативно споријим растом, ређим метастазирањем у регионалне LN, релативно боље диферентован, који настаје преко PanIN – карцином секвенце, али са чешћом појавом локалног рецидива. Докази за то који произилазе из ове студије обухватају чешћи настанак локалног рецидива у групи са PanIN-2 и PanIN-3 лезијама највећег градуса око PDAC, али не чешћу појаву метастатске болести јетре, а удруженост ових лезија са боље диферентованим туморима и чешћим налазом PanIN-а на ресекционој ивици. Обзиром да нисмо доказали претпоставку да болесници са већим градусом PanIN-а живе дуже насупрот оних са нижим градусом ових лезија, јасно је да постоје други фактори поред PanIN-а који утичу на укупно преживљавање након радикалне операције. Ови фактори обухватају друге патохистолошке карактеристике тумора као што су перинеурална, лимфатична и васкуларна инвазија, али и број позитивних и укупан број одстрањених LN. Недостаци ове студије су бројни и обухватају мали број болесника укључених у истраживање, молекуларно и генетско испитивање ресектата, укључујући сам PDAC али и PanIN лезије, као и недостатак квалитетније патохистолошке анализе ресектата у смислу јасне евалуације свих ресекционих ивица. Да би се јасније показао значај PanIN-а у прогнози и преживљавању болесника потребно је спровести адекватну рандомизирану студију са или без додатне ресекције панкреаса и/или са или без постоперативне радиотерапије у случају идентификације PDAC који би могао настати преко PanIN – карцином секвенце. Да би се јасније утврдила разлика између ова

два типа PDAC потребно је спровести молекуларна и генетска испитивања ресектата панкреаса и налазе корелирати са клиничким стањем оперисаних болесника.

## 7. ЗАКЉУЧАК

- Радикално оперисани болесници због карцинома главе панкреаса са градусом PanIN-2 и PanIN-3 око PDAC имају краће преживљавање него оболели са градусом PanIN-1a и PanIN-2b око PDAC;
- Код радикално оперисаних болесника због карцинома главе панкреаса са градусом PanIN-2 и PanIN-3 око PDAC знатно чешће се дијагностикује локални рецидив у периоду праћења него код оболелих са градусом PanIN-1a и PanIN-2b око PDAC;
- Радикално оперисани болесници због карцинома главе панкреаса који имају већи број PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC имају краће преживљавање у односу на оне са мањим бројем PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC;
- Код радикално оперисаних болесника због карцинома главе панкреаса који имају већи број PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC знатно чешће се дијагностикује локални рецидив него код оболелих са мањим бројем PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC;
- Болесници са PanIN-2 и PanIN-3 око PDAC имају већу димензију тумора и већи стадијум болести у односу на болеснике са PanIN-1a и PanIN-2b око PDAC;
- Болесници са већим градусом PanIN-a око PDAC имају значајно већи број PanIN-a у не-неопластичном ткиву панкреаса око PDAC, као и чешће присуство PanIN-a на ресекционој мارجини;
- Болесници са већим градусом PanIN-a око PDAC имају нижи HG PDAC и обратно;
- Болесници код којих дође до појаве локалног рецидива живе знатно дуже у односу на оне код којих дође до појаве метастатске болести јетре;
- Статус PanIN-a око PDAC не утиче на појаву метастатске болести јетре;
- Код болесника са већим HG PDAC, а нижим градусом PanIN-a око PDAC чешће долази до појаве метастатске болести јетре насупрот код болесника са нижим HG PDAC, а вишим градусом PanIN-a око PDAC;

- Код болесника са налазом PanIN-a на ресекционој маргини знатно чешће долази до појаве локалног рецидива у односу на болеснике који немају налаз PanIN-a на ресекционој маргини;

- Старији болесници чешће имају већи градус PanIN-a око PDAC (PanIN-2 и PanIN-3).

## 8. ЛИТЕРАТУРА

---

- <sup>1</sup> Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29.
- <sup>2</sup> National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Accessed December 12, 2015.
- <sup>3</sup> Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
- <sup>4</sup> DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:252–71.
- <sup>5</sup> Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607–20.
- <sup>6</sup> Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605–17.
- <sup>7</sup> Sahnoun A, D’Agostino R, Bell R, Schwenke D. International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955–1998. *Eur J Epidemiol* 2003;18:801–16.
- <sup>8</sup> Anderson K, Potter JD, Mack TM: Pancreatic cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention*. Schottenfeld, D Fraumeni, JF Jr., (eds.). New York: Oxford University Press, 2006, pp. 721–762.
- <sup>9</sup> World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007, pp. 271–274.
- <sup>10</sup> Parkin DM, Muir CS: Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992;120:45–173.
- <sup>11</sup> Parkin DM: International variation. *Oncogene* 2004;23:6329–6340.
- <sup>12</sup> Weber CE, Bock EA, Hurtuk MG, Abood GJ, Pickleman J, Shoup M, Aranha GV. Clinical and pathologic features influencing survival in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014;18(2):340–7.
- <sup>13</sup> Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al.: *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005*. Bethesda: National Cancer Institute, 2008.
- <sup>14</sup> Greer JB, Whitcomb DC, Brand RE: Genetic predisposition to pancreatic cancer: a brief review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2564–2569.
- <sup>15</sup> Lynch HT, Lanspa SJ, Fitzgibbons RJ, Jr., Smyrk T, Fitzsimmons ML, McClellan J: Familial pancreatic cancer (Part 1): Genetic pathology review. *NebrMed J* 1989;74:109–112.
- <sup>16</sup> Murphy KM, Brune KA, Griffin C, Sollenberger JE, Petersen GM, Bansal R, Hruban RH, Kern SE. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002;62:3789–3793.
- <sup>17</sup> Goggins M, Schutte M, Lu J, Moskaluk CA, Weinstein CL, Petersen GM, Yeo CJ, Jackson CE, Lynch HT, Hruban RH, Kern SE: Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996;56:5360–5364.
- <sup>18</sup> Klein AP, Hruban RH, Brune KA, Petersen GM, Goggins M: Familial pancreatic cancer. *Cancer J* 2001;7:266–273.
- <sup>19</sup> Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zimetkin DP, Fontaine LS, Organic SM, Dracopoli NC, Clark WH, Jr., et al.: Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995;333:970–974.
- <sup>20</sup> Lynch HT, Brand RE, Hogg D, Deters CA, Fusaro RM, Lynch JF, Liu L, Knezetic J, Lassam NJ, Goggins M, Kern S: Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation

---

familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2002;94:84–96.

<sup>21</sup> Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Hoglund P, Jarvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpaa M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA: A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391(6663):184–187.

<sup>22</sup> Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119(6):1447–1453.

<sup>23</sup> Su GH, Hruban RH, Bansal RK, Bova GS, Tang DJ, Shekher MC, Westerman AM, Entius MM, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE: Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999;154 (6):1835–1840.

<sup>24</sup> Varley JM: Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2003;21(3):313–320.

<sup>25</sup> Cowgill SM, Muscarella P: The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003;186(3):279–286.

<sup>26</sup> Jiao L, Li D: Epidemiology and Prospects for Prevention of Pancreatic Cancer. In *Pancreatic Cancer*. Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese JL, Buchler MW (eds.). Springer Science+Business Media, LLC 2010 (USA), pp 4-17.

<sup>27</sup> Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, Krush AJ, Tersmette AC, Booker SV, Kelley NC, Hamilton SR: Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;34 (10):1394–1396.

<sup>28</sup> Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Jr., Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD, Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14(2):141–145.

<sup>29</sup> Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Jr., Perrault J, Whitcomb DC: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(6):442–446.

<sup>30</sup> Keim V: Role of genetic disorders in acute recurrent pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(7): 1011–1015.

<sup>31</sup> Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC: Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000;84(3):565–573.

<sup>32</sup> Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, Falatko FC, Brune KA, Goggins M, Rozenblum E, Wilentz RE, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH: Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7: 738–744.

<sup>33</sup> Permuth-Wey J, Egan KM. Family history is a significant risk factor for pancreatic cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Fam Can* 2009;8:109–117.

<sup>34</sup> Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB: Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:535–545.

<sup>35</sup> Thompson PA, Seyedi F, Lang NP, McLeod SL, Woogen GN, Anderson KE, Tang YM, Coles B, Kadlubar FF: Comparison of DNA adduct levels associated with exogenous and endogenous exposures in human pancreas in relation to metabolic genotype. *Mutat Res* 1999;424:263–274.



- 
- <sup>36</sup> Prokopczyk B, Hoffmann D, Bologna M, Cunningham AJ, Trushin N, Akerkar S, Boyiri T, Amin S, Desai D, Colosimo S, Pittman B, Ledger G, Ramadani M, Henne-Bruns D, Beger HG, El-Bayoumy K: Identification of tobacco-derived compounds in human pancreatic juice. *Chem Res Toxicol* 2002;15:677–685.
- <sup>37</sup> Hruban RH, van Mansfeld AD, Offerhaus GJ, van Weering DH, Allison DC, Goodman SN, Kensler TW, Bose KK, Cameron JL, Bos JL: K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization. *Am J Pathol* 1993;143:545–554.
- <sup>38</sup> Jiao L, Zhu JJ, Hassan M, Abbruzzese JL, Li D: K-ras mutation and p16 and preproenkephalin promoter hypermethylation in plasma DNA of pancreatic cancer patients in relation to cigarette smoking. *Pancreas* 2007;34:55–62.
- <sup>39</sup> Hassan MM, Abbruzzese JL, Bondy ML, Wolff RA, Vauthey J-N, Pisters PW, Evans DB, Khan R, Chou T-H, Lenzi R, Jiao L, Li D: Passive smoking and use of noncigarette tobacco products and risk for pancreatic cancer: case-control study. *Cancer* 2007;109:2547–2556.
- <sup>40</sup> Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y, Hanley AJ: Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study. *Can J Public Health* 2004;95: 32–37.
- <sup>41</sup> Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E: A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003;89:519–523.
- <sup>42</sup> Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120:1993–1998.
- <sup>43</sup> Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–578.
- <sup>44</sup> Calle EE, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;8:579–591.
- <sup>45</sup> девета референца World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007, pp. 271–274.
- <sup>46</sup> Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, Chao A, Thun MJ, Calle EE: Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 459–466.
- <sup>47</sup> Berrington de Gonzalez A, Spencer EA, et al: Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:879–885.
- <sup>48</sup> IARC. IARC handbooks on cancer prevention: Weight control and physical activity. Lyon, France: IARC Press, 2002.
- <sup>49</sup> Michaud DS, Giovannucci E, Willet WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS: Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286(8):921–929.
- <sup>50</sup> Fisher WE: Diabetes: risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World J Surg* 2001;25:503–508.
- <sup>51</sup> Gullo L, Pezilli R, Morselli-Labate AM: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1994;331:81–84.
- <sup>52</sup> Valerio A, Basso D, Brigato L, Ceolotto G, Baldo G, Tiengo A, Plebani M: Glucose metabolic alterations in isolated and perfused rat hepatocytes induced by pancreatic cancer conditioned

---

medium: a low molecular weight factor possibly involved. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:622–628.

<sup>53</sup> Basso D, Valerio A, Seraglia R, Mazza S, Piva MG, Greco E, Fogar P, Gallo N, Pedrazzoli S, Tiengo A, Plebani M: Putative pancreatic cancer-associated diabetogenic factor: 2030 MW peptide. *Pancreas* 2002;24:8–14.

<sup>54</sup> Chow WH, Gridley G, Nyren O, Linet MS, Ekblom A, Fraumeni JF, Jr., Adami HO: Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:930–931.

<sup>55</sup> Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605–1609.

<sup>56</sup> Huxley RA, Ansary-Moghaddam A, de Gonzalez B, Barzi F, Woodward M: Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92:2076–2083.

<sup>57</sup> Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM: Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504–511.

<sup>58</sup> Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM: Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008;134(1):95–101.

<sup>59</sup> Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST: Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134(4):981–987.

<sup>60</sup> Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A: Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000;283:2552–2558.

<sup>61</sup> Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD: Diabetes status and post-load plasma glucose concentration in relation to site-specific cancer mortality: findings from the original Whitehall study. *Cancer Cause Control* 2004;15:873–881.

<sup>62</sup> Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, Hallmans G, Kaaks R: Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007;30:561–567.

<sup>63</sup> Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D: Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005;294(22):2872–2878.

<sup>64</sup> Pisani P: Hyper-insulinaemia and cancer, metaanalyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(1):63–70.

<sup>65</sup> Michaud DS, Wolpin B, Giovannucci E, Liu S, Cochrane B, Manson JE, Pollak MN, Ma J, Fuchs CS: Prediagnostic plasma C-peptide and pancreatic cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(10):2101–2109.

<sup>66</sup> Lin Y, Tamakoshi A, Kikuchi S, Yagyu K, Obata Y, Ishibashi T, Kawamura T, Inaba Y, Kurosawa M, Motohashi Y, Ohno Y: Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death. *Int J Cancer* 2004;110:584–588.

<sup>67</sup> Wolpin BM, Michaud DS, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Stampfer MJ, Manson JE, Cochrane BB, Rohan TE, Ma J, Pollak MN, Fuchs CS: Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts. *Br J Cancer* 2007;97:98–104.

<sup>68</sup> Silverman DT, Brown LM, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Swanson GM, Hayes RB, Greenberg RS, Benichou J, et al.: Alcohol and pancreatic cancer in blacks and whites in the United States. *Cancer Res* 1995;55:4899–4905.

- 
- <sup>69</sup> Hassan MM, Wolff RA, Bondy ML, Abbruzzese JL, Vauthey J-N, Pisters PW, Evans DB, Khan R, Chou T-H, Lenzi R, Jiao L, Li D: Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2696–2707.
- <sup>70</sup> Lu XH, Wang L, Li H, Qian JM, Deng RX, Zhou L: Establishment of risk model for pancreatic cancer in Chinese Han population. *World J Gastroenterol* 2006;12:2229–2234.
- <sup>71</sup> Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, Schuman LM: A case-control study of pancreatic cancer and cigarettes, alcohol, coffee and diet. *Am J Public Health* 1989;79:1016–1019.
- <sup>72</sup> Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:765–776.
- <sup>73</sup> Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Cancer Cause Control* 2009;20:785–794.
- <sup>74</sup> Steer ML, Waxman I, Freedman S: Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1482–1490.
- <sup>75</sup> Lowenfels AB, Maisonneuve P, Gavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L for The International Pancreatitis Study Group: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433–1437.
- <sup>76</sup> Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G: Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1253–1260.
- <sup>77</sup> Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN: Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97 (19):1458–1465.
- <sup>78</sup> Li D, Day S, Bondy ML, Sinha R, Nguyen NT, Evans DB, Abbruzzese JL, Hassan M: Dietary mutagen exposure and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 655–661.
- <sup>79</sup> Gold EB, Goldin SB: Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N AM* 1998;7:67–91.
- <sup>80</sup> Vrieling A, Verhage BA, van Duijnhoven FJ, et al. Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2009;124:1926–1934.
- <sup>81</sup> Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN: Vegetable intake and pancreatic cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2007;165:138–147.
- <sup>82</sup> Bae JM, Lee EJ, Guyatt G: Citrus fruit intake and pancreatic cancer risk: a quantitative systematic review. *Pancreas* 2009;38:168–174.
- <sup>83</sup> Nothlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN: Flavonols and pancreatic cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2007;166:924–931.
- <sup>84</sup> Bobe G, Weinstein SJ, Albanes D, Hirvonen T, Ashby J, Taylor PR, Virtamo J, Stolzenberg-Solomon RZ: Flavonoid intake and risk of pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:553–562.
- <sup>85</sup> Tersmette AC, Offerhaus GJ, Giardiello FM, et al.: Occurrence of non-gastric cancer in the digestive tract after remote partial gastrectomy: analysis of an Amsterdam cohort. *Int J Cancer* 1990; 465:792–795.
- <sup>86</sup> Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al.: *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:927–941.

- 
- <sup>87</sup> de Martel C, Llosa AE, Friedman GD, Vogelmann JH, Orentreich N, Stolzenberg-Solomon RZ, Parsonnet J: Helicobacter pylori infection and development of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1188–1194.
- <sup>88</sup> Hassan MM, Li D, El-Deeb A, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, Abbruzzese JL: Hepatitis B Virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008;26 (28):4557–4562.
- <sup>89</sup> Hoefs JC, Renner IG, Askhcavai M, Redeker AG: Hepatitis B surface antigen in pancreatic and biliary secretions. *Gastroenterology* 1980;79(2):191–194.
- <sup>90</sup> Yoshimura M, Sakurai I, Shimoda T, Abe K, Okano T, Shikata T: Detection of HBsAg in the pancreas. *Acta Pathol Jpn* 1981;31(4):711–717.
- <sup>91</sup> Shimoda T, Shikata T, Karasawa T, Tsukagoshi S, Yoshimura M, Sakurai I: Light microscopic localization of hepatitis B virus antigens in the human pancreas. Possibility of multiplication of hepatitis B virus in the human pancreas. *Gastroenterology* 1981;81(6):998–1005.
- <sup>92</sup> Siemiatycki J. Risk factors for cancer in the work place. Boca Raton (FL): CRC Press; 1991. p. 141–295.
- <sup>93</sup> Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, et al. Occurrence, trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24: 165–74.
- <sup>94</sup> Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P: Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):1908–1916.
- <sup>95</sup> Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, Goldstein A, Lillemoe KD, Swanson GM, Schwartz AG, Brown LM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Pottern LM, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr: Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Brit J Cancer* 1999;80(11):1830–1837.
- <sup>96</sup> Holly EA, Eberle CA, Bracci PM: Prior history of allergies and pancreatic cancer in the San Francisco Bay area. *Am J Epidemiology* 2003;158(5): 432–441.
- <sup>97</sup> Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR: Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94 (15):1168–1171.
- <sup>98</sup> Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women’s Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(1):47–55.
- <sup>99</sup> Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A: Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15 (12):2561–2564.
- <sup>100</sup> Capurso G, Schunemann HJ, Terrenato I, Moretti A, Koch M, Muti P, Capurso L, Delle Fave G: Meta-analysis: the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk for different exposure categories. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(8):1089–1099.
- <sup>101</sup> Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM: Statins are not associated with a reduced risk of pancreatic cancer at the population level, when taken at low doses for managing hypercholesterolemia: evidence from a meta-analysis of 12 studies. *Am J Gastroenterol* 2008;103(10):2646–2651.
- <sup>102</sup> Jiao L, Mitrou PN, Reedy J, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon R: A combined healthy lifestyle score and risk of pancreatic cancer in a large cohort study. *Arch InternMed* 2009;169(8):764–770.
- <sup>103</sup> Čolović R. *Hirurgija pankreasa*. Beograd 1998.
- <sup>104</sup> Roberts WC. Facts and ideas from anywhere. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2009 Oct; 22(4): 377–384.

- 
- <sup>105</sup> Gilbert SF: *Developmental Biology*, 7th ed. Sunderland, MA: nauer Associates, Inc., 2003.
- <sup>106</sup> Longnecker D. *Anatomy and Histology of the Pancreas*. Pancreapedia, Version 1.0, March 21, 2014 [DOI: 10.3998/panc.2014.3]. Available from: <https://www.pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas>
- <sup>107</sup> Tsushima Y, Miyazaki M, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Feasibility of Measuring Human Pancreatic Perfusion In Vivo Using Imaging Techniques. *Pancreas* 2011;40(5):747-52.
- <sup>108</sup> Bize P, Platon A, Becker C, Poletti PA. Perfusion Measurement in Acute Pancreatitis Using Dynamic Perfusion MDCT. *AJR* 2006; 186:114–118
- <sup>109</sup> Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Orazioli D, Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. IV. The anterior inferior and posterior pancreaticoduodenal aa., and minor sources of blood supply for the head of the pancreas. An anatomical review and radiologic study. *Surg Radiol Anat.* 1997;19(4):203-12.
- <sup>110</sup> Song SY, Chung JW, Yin YH, Jae HJ, Kim HC, Jeon UB, Cho BH, So YH, Park JH. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA. *Radiology* 2010; 255: 278-88.
- <sup>111</sup> Hongo N, Mori H, Matsumoto S, Okino Y, Ueda S, Shuto R. Anatomical variations of peripancreatic veins and their intrapancreatic tributaries: multidetector-row CT scanning. *Abdom Imaging* 2010; 35: 143-53.
- <sup>112</sup> Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988;53:549–54.
- <sup>113</sup> Kim J, Reber HA, Dry SM, et al. Unfavourable prognosis associated with K-ras gene mutation in pancreatic cancer surgical margins. *Gut* 2006;55:1598–1605.
- <sup>114</sup> Hingorani SR, Petricoin EF, Maitra A et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer Cell* 2003;4:437–50
- <sup>115</sup> William C. Hahn and Robert A. Weinberg, 1 - *Cancer: A Genetic Disorder*, In *The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition)*, edited by John Mendelsohn, Joe W. Gray, Peter M. Howley, Mark A. Israel and Craig B. Thompson, Content Repository Only!, Philadelphia, 2015, Pages 3-18.e1, ISBN 9781455740666
- <sup>116</sup> Ozawa F, Friess H, Tempia-Caliera A, Kleeff J, Buchler MW. Growth factors and their receptors in pancreatic cancer. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 2001;21:27–44.
- <sup>117</sup> Tang PA, Tsao MS, Moore MJ. A review of erlotinib and its clinical use. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:177–93.
- <sup>118</sup> Luca Grumolato and Stuart A. Aaronson, 2 - *Oncogenes and Signal Transduction*, In *The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition)*, edited by John Mendelsohn, Joe W. Gray, Peter M. Howley, Mark A. Israel and Craig B. Thompson, Content Repository Only!, Philadelphia, 2015, Pages 19-34.e3, ISBN 9781455740666
- <sup>119</sup> Stanger BZ, Stiles B, Lauwers GY et al. Pten constrains centroacinar cell expansion and malignant transformation in the pancreas. *Cancer Cell* 2005;8:185–95.
- <sup>120</sup> Nelson E. Brown and Philip W. Hinds, 3 - *Tumor Suppressor Genes*, In *The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition)*, edited by John Mendelsohn, Joe W. Gray, Peter M. Howley, Mark A. Israel and Craig B. Thompson, Content Repository Only!, Philadelphia, 2015, Pages 35-46.e1, ISBN 9781455740666
- <sup>121</sup> Bardeesy N, DePinho RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002;2:897–909.

- 
- <sup>122</sup> Hingorani SR, Wang L, Multani AS et al. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell* 2005;7:469–83.
- <sup>123</sup> Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000;60:2002–6.
- <sup>124</sup> Tascilar M, Skinner HG, Rosty C et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:4115–21.
- <sup>125</sup> Brune K, Abe T, Canto M et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1067–76.
- <sup>126</sup> Klöppel G, Hruban RH, Longnecker DS, et al. Ductal adenocarcinomas of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *WHO Classification of Tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2000, pp. 221–30.
- <sup>127</sup> Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of PanIN and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:977–987.
- <sup>128</sup> Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25:579–586.
- <sup>129</sup> Murphy S, Hart S, Lima J, et al. Genetic Alterations Associated With Progression From Pancreatic Intraepithelial Neoplasia to Invasive Pancreatic Tumor. *Gastroenterology* 2013;145:1098–1109.
- <sup>130</sup> Andea A, Sarkar F, Adsay VN. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003;16:996-1006.
- <sup>131</sup> Agoff SN, Crispin DA, Bronner MP, Dail DH, Hawes SE, Haggitt RC: Neoplasms of the ampulla of vater with concurrent pancreatic intraductal neoplasia: a histological and molecular study. *Mod Pathol* 2001;14:139–146.
- <sup>132</sup> Stelow EB, Adams RB, Moskaluk CA: The prevalence of pancreatic intraepithelial neoplasia in pancreata with uncommon types of primary neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006;30:36–41.
- <sup>133</sup> Aguirre AJ, Bardeesy N, Sinha M, Lopez L, Tuveson DA, Horner J, Redston MS, DePinho RA: Activated kras and ink4a/arf deficiency cooperate to produce metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2003;17:3112–3126.
- <sup>134</sup> Baines AT, Lim KH, Shields JM, Lambert JM, Counter CM, Der CJ, Cox AD: Use of retrovirus expression of interfering rna to determine the contribution of activated k-ras and ras effector expression to human tumor cell growth. *Methods Enzymol* 2006;407:556–574.
- <sup>135</sup> Brummelkamp TR, Bernards R, Agami R: Stable suppression of tumorigenicity by virus-mediated rna interference. *Cancer Cell* 2002;2:243–247.
- <sup>136</sup> Feldmann G, Maitra A: Molecular Pathology of Precursor Lesions of Pancreatic Cancer . In *Pancreatic Cancer*. Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese JL, Buchler MW (eds.). Springer Science+Business Media, LLC 2010 (USA), pp 120-35.
- <sup>137</sup> Bezmarevic M, Mirkovic D, Tufegdzic I. Relationship Between Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (Panin) in Resected Specimens After Whipple's Procedure. *Pancreas*. 2013; 42(8):1340-1340

- 
- <sup>138</sup> Bezmarevic M, Mirkovic D, Tufegdizic I. Clinical and pathologic factors in local recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreatol*. 2014;14(3):S86.
- <sup>139</sup> Sherr CJ: Cell cycle control and cancer. *Harvey Lect* 2000;96:73–92.
- <sup>140</sup> Wilentz RE, Geradts J, Maynard R, Offerhaus GJ, Kang M, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH: Inactivation of the p16 (ink4a) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res* 1998;58:4740–4744.
- <sup>141</sup> Maitra A, Adsay NV, Argani P, Iacobuzio-Donahue C, De Marzo A, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH: Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol* 2003;16:902–912.
- <sup>142</sup> Hingorani SR, Wang L, Multani AS, Combs C, Deramaudt TB, Hruban RH, Rustgi AK, Chang S, Tuveson DA: Trp53r172h and krasg12d cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell* 2005;7:469–483.
- <sup>143</sup> Hahn SA, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Schutte M, Rozenblum E, Seymour AB, Weinstein CL, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE: Homozygous deletion map at 18q21.1 in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1996;56:490–494.
- <sup>144</sup> Massague J, Blain SW, Lo RS: TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell* 2000;103:295–309.
- <sup>145</sup> Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P, McCarthy DM, Parsons JL, Yeo CJ, Kern SE, Hruban RH: Loss of expression of dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that dpc4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 2000;60:2002–2006.
- <sup>146</sup> D’Andrea AD. DNK repair pathways and human cancer. In *The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition)*, edited by John Mendelsohn, Joe W. Gray, Peter M. Howley, Mark A. Israel and Craig B. Thompson, Content Repository Only!, Philadelphia, 2015, Pages 47–65.
- <sup>147</sup> Luttgies J, Galehdari H, Brocker V, Schwarte-Waldhoff I, Henne-Bruns D, Kloppel G, Schmiegel W, Hahn SA: Allelic loss is often the first hit in the biallelic inactivation of the p53 and dpc4 genes during pancreatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;158:1677–1683.
- <sup>148</sup> Yamano M, Fujii H, Takagaki T, Kadowaki N, Watanabe H, Shirai T: Genetic progression and divergence in pancreatic carcinoma. *Am J Pathol* 2000;156:2123–2133.
- <sup>149</sup> Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T: Role of hypermethylation on carcinogenesis in the pancreas. *Surg Today* 2004;34:981–986.
- <sup>150</sup> Sato N, Fukushima N, Hruban RH, Goggins M: CpG island methylation profile of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2008;21:238–244.
- <sup>151</sup> Peng DF, Kanai Y, Sawada M, Ushijima S, Hiraoka N, Kitazawa S, Hirohashi S: DNA methylation of multiple tumor related genes in association with overexpression of DNA methyltransferase 1 (dnmt1) during multistage carcinogenesis of the pancreas. *Carcinogenesis* 2006;27:1160–1168.
- <sup>152</sup> Goggins M: Identifying molecular markers for the early detection of pancreatic neoplasia. *Semin Oncol* 2007;34:303–310.
- <sup>153</sup> Tanaka M, Komatsu N, Terakawa N, Yanagimoto Y, Oka M, Sasada T, Mine T, Gouhara S, Shichijo S, Okuda S, Itoh K: Increased levels of IgG antibodies against peptides of the prostate stem cell antigen in the plasma of pancreatic cancer patients. *Oncol Rep* 2007;18:161–166.
- <sup>154</sup> Foss CA, Fox JJ, Feldmann G, Maitra A, Iacobuzio-Donohue C, Kern SE, Hruban R, Pomper MG: Radiolabeled anti-claudin 4 and anti-prostate stem cell antigen: initial imaging in experimental models of pancreatic cancer. *Mol Imaging* 2007;6: 131–139.
- <sup>155</sup> Argani P, Iacobuzio-Donahue C, Ryu B, Rosty C, Goggins M, Wilentz RE, Murugesan SR, Leach SD, Jaffee E, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH: Mesothelin is overexpressed in

---

the vast majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas: identification of a new pancreatic cancer marker by serial analysis of gene expression (sage). *Clin Cancer Res* 2001;7:3862–3868.

<sup>156</sup> Segara D, Biankin AV, Kench JG, Langusch CC, Dawson AC, Skalicky DA, Gotley DC, Coleman MJ, Sutherland RL, Henshall SM: Expression of *hoxb2*, a retinoic acid signaling target in pancreatic cancer and pancreatic intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 2005;11:3587–3596.

<sup>157</sup> Klein WM, Hruban RH, Klein-Szanto AJ, Wilentz RE: Direct correlation between proliferative activity and dysplasia in pancreatic intraepithelial neoplasia (panin): additional evidence for a recently proposed model of progression. *Mod Pathol* 2002;15: 441–447.

<sup>158</sup> Biankin AV, Kench JG, Morey AL, Lee CS, Biankin SA, Head DR, Hugh TB, Henshall SM, Sutherland RL: Overexpression of p21(*waf1/cip1*) is an early event in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Res* 2001;61:8830–8837.

<sup>159</sup> Sarkar FH, Adsule S, Li Y, Padhye S: Back to the future: Cox-2 inhibitors for chemoprevention and cancer therapy. *Mini Rev Med Chem* 2007; 7:599–608.

<sup>160</sup> Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A: Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2561–2564.

<sup>161</sup> Shiomi T, Okada Y: Mt1-mmp and mmp-7 in invasion and metastasis of human cancers. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:145–152.

<sup>162</sup> Crawford HC, Scoggins CR, Washington MK, Matrisian LM, Leach SD: Matrix metalloproteinase- 7 is expressed by pancreatic cancer precursors and regulates acinar-to-ductal metaplasia in exocrine pancreas. *J Clin Invest* 2002;109:1437–1444.

<sup>163</sup> Harvey SR, Hurd TC, Markus G, Martinick MI, Penetrante RM, Tan D, Venkataraman P, DeSouza N, Sait SN, Driscoll DL, Gibbs JF: Evaluation of urinary plasminogen activator, its receptor, matrix metalloproteinase-9, and vonwillebrand factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:4935–4943.

<sup>164</sup> Varjosalo M, Taipale J: Hedgehog: functions and mechanisms. *Genes Dev* 2008;22:2454–2472.

<sup>165</sup> Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM: Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67:1030–1037.

<sup>166</sup> Feldmann G, Fendrich V, McGovern K, Bedja D, Bisht S, Alvarez H, Koorstra JB, Habbe N, Karikari C, Mullendore M, Gabrielson KL, Sharma R, Matsui W, Maitra A: An orally bioavailable small-molecule inhibitor of hedgehog signaling inhibits tumor initiation and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2008;7:2725–2735.

<sup>167</sup> Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, Bedja D, Beaty R, Mullendore M, Karikari C, Alvarez H, Iacobuzio- Donahue C, Jimeno A, Gabrielson KL, Matsui W, Maitra A: Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: a new paradigm for combination therapy in solid cancers. *Cancer Res* 2007;67:2187–2196.

<sup>168</sup> Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernandez del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M: Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003;425:851–856.

<sup>169</sup> Prasad NB, Biankin AV, Fukushima N, Maitra A, Dhara S, Elkahloun AG, Hruban RH, Goggins M, Leach SD: Gene expression profiles in pancreatic intraepithelial neoplasia reflect the effects of hedgehog signaling on pancreatic ductal epithelial cells. *Cancer Res* 2005;65:1619–1626.



- 
- <sup>170</sup> Al-Aynati MM, Radulovich N, Riddell RH, Tsao MS: Epithelial-cadherin and beta-catenin expression changes in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 2004;10:1235–1240.
- <sup>171</sup> Doucas H, Garcea G, Neal CP, Manson MM, Berry DP: Changes in the wnt signalling pathway in gastrointestinal cancers and their prognostic significance. *Eur J Cancer* 2005;41:365–379.
- <sup>172</sup> Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, Clain JE, Norton IA, Pearson RK, Petersen BT, Wiersema MJ, Farnell MB, Sarr MG: Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500–1507.
- <sup>173</sup> Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL: Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004;239:678–685; discussion 685–677.
- <sup>174</sup> Silas AM, Morrin MM, Raptopoulos V, Keogan MT: Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:179–185.
- <sup>175</sup> Tanaka M. International consensus on the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Annals of Translational Medicine*. 2015;3(19):286. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.09.
- <sup>176</sup> Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017 Jul 13. pii: S1424-3903(17)30516-1. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007
- <sup>177</sup> Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, et al. Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(3):141-50.
- <sup>178</sup> Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(52):21188-93.
- <sup>179</sup> Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas* 2011; 40(1):67-71
- <sup>180</sup> Baker ML, Seeley ES, Pai R, et al. Invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Exp Mol Pathol* 2012; 93(3):345-9.
- <sup>181</sup> Sessa F, Furlan D, Zampatti C, et al. Prognostic factors for ampullary adenocarcinomas: tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2007;451:649–57.
- <sup>182</sup> Scarpa A, Capelli P, Zamboni G, et al. Neoplasia of the ampulla of Vater. Ki-ras and p53 mutations. *Am J Pathol* 1993;142:1163–72.
- <sup>183</sup> Capella C, Albarello L, Capelli P, et al. Carcinoma of the exocrine pancreas: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011;43:282–292.
- <sup>184</sup> Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. *AFIP Atlas of tumor pathology*. 6 vol. Washington, DC: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2007.
- <sup>185</sup> Bätge B, Bosslet K, Sedlacek HH, Kern HF, Klöppel G. Monoclonal antibodies against CEA-related components discriminate between pancreatic duct type carcinomas and nonneoplastic duct lesions as well as nonduct type neoplasias. *Virchows Arch A* 1986;408:361–74.

- 
- <sup>186</sup> Takeda S, Nakao A, Ichihara T et al. Serum concentration and immunohistochemical localization of SPan-1 antigen in pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9 antigen. *Hepatogastroenterology* 1991;38:143–8.
- <sup>187</sup> Neesse A, Michl P, Frese KK, et al. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer. *Gut*. 2011;60:861e868.
- <sup>188</sup> Stromnes IM, DelGiorno KE, Greenberg PD, Hingorani SR. Stromal reengineering to treat pancreas cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35:1451e1460.
- <sup>189</sup> Neesse A, Krug S, Gress TM, Tuveson DA, Michl P. Emerging concepts in pancreatic cancer medicine: targeting the tumor stroma. *Onco Targets Ther*. 2013;7:33e43.
- <sup>190</sup> Xie D, Xie K. Pancreatic cancer stromal biology and therapy. *Genes and Diseases* 2015;2:133-143.
- <sup>191</sup> Hwang RF, Moore T, Arumugam T, et al. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression. *Cancer Res*. 2008;68:918e926.
- <sup>192</sup> Heinmoller E, Dietmaier W, Zirngibl H, et al. Molecular analysis of microdissected tumors and preneoplastic intraductal lesions in pancreatic carcinoma. *Am J Pathol*. 2000;157: 83-92.
- <sup>193</sup> Xu Z, Vonlaufen A, Phillips PA, et al. Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis. *Am J Pathol*. 2010; 177:2585e2596.
- <sup>194</sup> Takamori H, Hiraoka T, Kanemitsu K, Tsuji T, Hamada C, Baba H. Identification of prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic cancer: under-analysis of cumulative survival curve. *World J Surg* 2006;30:213–18.
- <sup>195</sup> Lin A, Feller ER. Pancreatic carcinoma as a cause of unexplained pancreatitis: report of ten cases. *Ann Intern Med* 1990;113:166–7.
- <sup>196</sup> Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2897–902.
- <sup>197</sup> Berardi R, Mandolesi A, Pellei C, et al. Prognostic Factors in Pancreatic Cancer: The Role of Perineural, Vascular and Lymphatic Invasion and of Ca19-9. *J Gastroint Dig Syst* 2013; 3:3.
- <sup>198</sup> Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, et al. CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 2005;93: 740-743.
- <sup>199</sup> Kang CM, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, et al. The use of adjusted preoperative CA 19-9 to predict the recurrence of resectable pancreatic cancer. *J Surg Res* 2007; 140: 31-35.
- <sup>200</sup> Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1286–92.
- <sup>201</sup> Wolff R. Clinical Decision Making in Pancreatic Cancer: In *Pancreatic Cancer*. Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese JL, Buchler MW (eds.). Springer Science+Business Media, LLC 2010 (USA).
- <sup>202</sup> Lennon AM, Goggins M. Diagnostic and Therapeutic Response Markers: In *Pancreatic Cancer*. Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese JL, Buchler MW (eds.). Springer Science+Business Media, LLC 2010 (USA).
- <sup>203</sup> NCCN Guidelines Version 1.2016, Pancreatic Adenocarcinoma, 03/22/2016 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016.
- <sup>204</sup> Balachandran A, Bhosale P, Charnsangavej C. CT and Fusion PET-CT for Diagnosis, Staging and Follow-Up: In *Pancreatic Cancer*. Neoptolemos JP, Urrutia R, Abbruzzese JL, Buchler MW (eds.). Springer Science+Business Media, LLC 2010 (USA)

- 
- <sup>205</sup> Aslanian H, Salem R, Lee J, Andersen D, Robert M, Topazian M. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1381–5.
- <sup>206</sup> Kahl S, Malfertheiner P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of patients with solid pancreatic masses. *Dig Dis* 2004;22:26–31.
- <sup>207</sup> Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000;356:190–3.
- <sup>208</sup> Ly JN, Miller FH. MR imaging of the pancreas: a practical approach. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1289–306.
- <sup>209</sup> Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(29):4808-17.
- <sup>210</sup> Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29(4):438-45.
- <sup>211</sup> Ghaneh P, Costello E, Neoptolemos JP. Biology and management of pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56(8):1134-52.
- <sup>212</sup> De Angelis C, Brizzi RF, Pellicano R. Endoscopic ultrasonography for pancreatic cancer: current and future perspectives. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4(2):220-30.
- <sup>213</sup> Snady H. EUS criteria for vascular invasion: analyzing the meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(6):798-807.
- <sup>214</sup> Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, et al. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(12):2658-61.
- <sup>215</sup> Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, Asbun HJ, Bassi C, Büchler M, Charnley RM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014 Jun; 155(6):977-88
- <sup>216</sup> Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F. *TNM Classification Maligner Tumoren*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2003: 86–88.
- <sup>217</sup> Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*. New York, Springer, 2010.
- <sup>218</sup> Washington K, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas. © 2016 College of American Pathologists (CAP). Protocol web posting date: January 2016. Available from: [www.cap.org](http://www.cap.org)
- <sup>219</sup> Kedra B, Popiela T, Sierzega M, Precht A. Prognostic factors of long-term survival after resective procedures for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1762–1766.
- <sup>220</sup> Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004;40:549–558.
- <sup>221</sup> Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1199–1210.
- <sup>222</sup> Katz M, Hwang R, Fleming J, Evans D. Tumor-Node-Metastasis Staging of Pancreatic Adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2008;58:111-125

- 
- <sup>223</sup> Zhang Y, Frampton AE, Cohen P, et al. Tumor infiltration in the medial resection margin predicts survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(10):1875-82.
- <sup>224</sup> Japanese Pancreas Society. *Classification of Pancreatic Carcinoma*, 2nd English edn. Tokyo: Kanehara & Co., 2002.
- <sup>225</sup> Busnardo A, DiDio L, Tidrick R, Thomford N. History of the pancreas. *Am J Surg* 1983;146: 539-50.
- <sup>226</sup> Schnelldorfer T, Adams D, Warshaw A, Lillemoe K, Sarr M. Forgotten pioneers of pancreatic surgery: beyond the favorite few. *Ann Surg* 2008;247: 191-202.
- <sup>227</sup> Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB (Oxford)* 2011;13: 377-84.
- <sup>228</sup> Whipple AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1946;82: 623-31.
- <sup>229</sup> Whipple AO. A reminiscence: pancreaticoduodenectomy. Review of surgery 1963;20: 221-5.
- <sup>230</sup> Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-79.
- <sup>231</sup> Brunschwig A. Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma--pancreatoduodenectomy. *CA: a cancer journal for clinicians* 1974;24: 363-7.
- <sup>232</sup> J.M. Howard, Hess, Walter (2003). *History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ*. 729.
- <sup>233</sup> Whipple AO. Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma : A Five-Year Follow-Up. *Ann Surg* 1945; 121: 847-52.
- <sup>234</sup> Stafford ES, Trimble IR, Classen JN. Results of treatment of carcinoma of pancreas. *Ann Surg* 1954; 139: 800-3; discussion, 803-5.
- <sup>235</sup> Hunt VC. Surgical Management of Carcinoma of the Ampulla of Vater and of the Periapillary Portion of the Duodenum. *Ann Surg* 1941; 114: 570-602.
- <sup>236</sup> Warshaw AL, Thayer SP. Pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 733-741.
- <sup>237</sup> Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 662-673.
- <sup>238</sup> Martin RC II, Scoggins CR, Egnatashvili V. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma; operative and long term outcomes. *Arch Surg* 2009; 144: 154-159.
- <sup>239</sup> Christians K, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy and vascular resection: persistent controversy and current recommendations. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 789-791.
- <sup>240</sup> Muller SA, Hartel M, Mehrabi A, Welsch T, Martin DJ, Hinz U et al. Vascular resection in pancreatic cancer surgery: survival determinants. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 784-792.
- <sup>241</sup> Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H et al. Indication and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 2006; 30: 976-982.
- <sup>242</sup> Amano H, Miura F, Toyato N, Wada K, Katoh K, Hayona K. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 850-857.
- <sup>243</sup> Vargas R, Nino-Murcia M, Trueblood W, Jeffrey RB Jr. MDCT in pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 419-425.
- <sup>244</sup> Valls C, And'ia E, Sanchez A. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 821-826.

- 
- <sup>245</sup> Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2012 Aug;99(8):1027-35.
- <sup>246</sup> Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:959–62.
- <sup>247</sup> Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy—a follow-up evaluation. *Ann Surg* 1980;192: 306–10.
- <sup>248</sup> Turnbull RB, Jr., Kyle K, Watson FR, et al. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166(3):420-7.
- <sup>249</sup> Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988; 75(5):409-15.
- <sup>250</sup> Kobayashi S, Asano T, Ochiai T. A proposal of no-touch isolation technique in pancreatoduodenectomy for periampullary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(38):372-4.
- <sup>251</sup> Hirota M, Shimada S, Yamamoto K, et al. Pancreatectomy using the no-touch isolation technique followed by extensive intraoperative peritoneal lavage to prevent cancer cell dissemination: a pilot study. *JOP* 2005; 6(2):143-51.
- <sup>252</sup> Hirota M, Kanemitsu K, Takamori H, et al. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Am J Surg* 2010; 199(5):e65-8.
- <sup>253</sup> Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014 Jul;156(1):1-14.
- <sup>254</sup> Yang SH, Dou KF, Sharma N, Song WJ. The methods of reconstruction of pancreatic digestive continuity after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg*. 2011 Oct;35(10):2290-7.
- <sup>255</sup> Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmura M, Hirota M, Baba H. Pancreaticodigestive anastomosis and the postoperative management strategies to prevent postoperative pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today*. 2014 Jul;44(7):1207-13.
- <sup>256</sup> Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2017 May;161(5):1221-1234.
- <sup>257</sup> Tashiro S, Murata E, Hiraoka T, Nakakuma K, Watanabe E, Miyauchi Y. New technique for pancreaticojejunostomy using a biological adhesive. *Br J Surg* 1987;74:392–4.
- <sup>258</sup> Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004;8:766–72.
- <sup>259</sup> Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, Diener MK. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 16;2:CD006053.
- <sup>260</sup> Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Hüttner FJ, Antes G, Knaebel HP, Büchler MW. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 11;(11):CD006053.
- <sup>261</sup> Diener MK, Knaebel HP, Heukaufer C, Antes G, Büchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for

- 
- surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2007 Feb;245(2):187-200.
- <sup>262</sup> Nora PF, Vanecko RM, Bransfield JJ. Prophylactic abdominal drains. *Arch Surg.* 1972;105(2):173–6.
- <sup>263</sup> Raves JJ, Slifkin M, Diamond DL. A bacteriologic study comparing closed suction and simple conduit drainage. *Am J Surg.* 1984;148(5):618–20.
- <sup>264</sup> Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, Merchant N, Brennan MF. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg.* 2001;234(4): 487–93. discussion 493-484
- <sup>265</sup> Van Buren G, 2nd, Bloomston M, Hughes SJ, Winter J, Behrman SW, Zyromski NJ, Vollmer C, Velanovich V, Riall T, Muscarella P et al: A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg* 2014, 259(4):605-612.
- <sup>266</sup> Kingham TP, Jarnagin WR, Allen PJ. Operative drainage following pancreatic resection: analysis of 1122 patients resected over 5 years at a single institution. *Ann Surg.* 2013;258(6):1051–8
- <sup>267</sup> Dou CW, Liu ZK, Jia YL, Zheng X, Tu KS, Yao YM, Liu QG. Systematic review and meta-analysis of prophylactic abdominal drainage after pancreatic resection. *World J Gastroenterol: WJG.* 2015;21(18):5719–34.
- <sup>268</sup> Wang YC, Szatmary P, Zhu JQ, Xiong JJ, Huang W, Gomatos I, Nunes QM, Sutton R, Liu XB. Prophylactic intra-peritoneal drain placement following pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol: WJG.* 2015;21(8):2510–21.
- <sup>269</sup> Witzigmann H, Diener MK, Kienkötter S, Rossion I, Bruckner T, Bärbel Werner, Pridöhl O, Radulova-Mauersberger O, Lauer H, Knebel P, Ulrich A, Strobel O, Hackert T, Büchler MW. No Need for Routine Drainage After Pancreatic Head Resection: The Dual-Center, Randomized, Controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707). *Ann Surg.* 2016 Sep;264(3):528-37.
- <sup>270</sup> McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Butturini G, Salvia R, Roses RE, Lee MK, Fraker DL, Drebin JA, Vollmer CM Jr. Drain management after pancreatoduodenectomy: reappraisal of a prospective randomized trial using risk stratification. *J Am Coll Surg.* 2015;221(4):798–809.
- <sup>271</sup> Cheng Y, Xia J, Lai M, Cheng N, He S. Prophylactic abdominal drainage for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 21;10:CD010583.
- <sup>272</sup> Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer.* 1987 Nov 1;60(9):2284-303.
- <sup>273</sup> Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg.* 1975 Dec;182(6):715-21.
- <sup>274</sup> Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):10-5.
- <sup>275</sup> Strasberg SM, Drebin JA, Soper NJ. Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists. *Gastroenterology.* 1997 Sep;113(3):983-94.
- <sup>276</sup> de Wilde RF, Besselink MG, van der Tweel I, de Hingh IH, van Eijck CH, Dejong CH, et al. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg.* 2012 Mar;99(3):404-10.
- <sup>277</sup> Nordback L, Parviainen M, Rätty S, Kuivanen H, Sand J. Resection of the head of the pancreas in Finland: effects of hospital and surgeon on short-term and long-term results. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Dec;37(12):1454-60.

- 
- <sup>278</sup> Braga M, Capretti G, Pecorelli N, Balzano G, Doglioni C, Ariotti R, et al. A prognostic score to predict major complications after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery* 2011; 254(5): 702-707.
- <sup>279</sup> DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):931-7
- <sup>280</sup> Halloran C M, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley M N, Sutton R, Neoptolemos J P. Complications of pancreatic cancer resection. *Digestive Surgery* 2002; 19(2): 138-146.
- <sup>281</sup> Michalski C W, Weitz J, Buchler MW. Surgery insight: Surgical management of pancreatic cancer. *Nature Clinical Practice. Oncology* 2007; 4(9): 526-535.
- <sup>282</sup> Enestvedt CK., Diggs BS, Cassera MA, Hammill C, Hansen PD, Wolf RF. Complications nearly double the cost of care after pancreaticoduodenectomy. *American Journal of Surgery* 2012; 204(3): 332-338.
- <sup>283</sup> Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM, Grewal SS, Hanseman DJ, Maithel SK, et al. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: A multi-institutional study of 1302 patients. *Annals of Surgery* 2012; 256(3): 529-537.
- <sup>284</sup> Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138(1):8-13.
- <sup>285</sup> Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142(5):761-8.
- <sup>286</sup> Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): An international study group of pancreatic surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007; 142(1): 20-25.
- <sup>287</sup> Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM Jr. Prevention and management of pancreatic fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009; 13(1): 163-173.
- <sup>288</sup> Gouillat C, Gigot JF. Pancreatic surgical complications-the case for prophylaxis. *Gut* 2001;49: 32-39.
- <sup>289</sup> Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017 Mar;161(3):584-591.
- <sup>290</sup> Kleespies A, Albertsmeier M, Obeidat F, Seeliger H, Jauch KW, Bruns CJ. The challenge of pancreatic anastomosis. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2008; 393(4): 459-471.
- <sup>291</sup> Kunstman JW, Fonseca AL, Ciarleglio MM, Cong X, Hochberg A, Salem RR. Comprehensive analysis of variables affecting delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2012;16(7): 1354-1361.
- <sup>292</sup> Raty S, Sand J, Lantto E, Nordback I. Postoperative acute pancreatitis as a major determinant of postoperative delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2006; 10(8): 1131-1139.
- <sup>293</sup> Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Partelli S, Rossini R, et al. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Validation of international study group of pancreatic surgery classification and analysis of risk factors. *HPB* 2010; 12(9): 610-618.
- <sup>294</sup> Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Samman M, Trede M. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Annals of Surgery* 1998;227(2): 236-241.

- 
- <sup>295</sup> Welsch T, Eisele H, Zschabitz S, Hinz U, Buchler MW, Wente MN. Critical appraisal of the international study group of pancreatic surgery (ISGPS) consensus definition of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2011; 396(6): 783-791.
- <sup>296</sup> Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schafer, M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2011;15(6): 1055-1062.
- <sup>297</sup> Grutzmann R, Ruckert F, Hippe-Davies N, Distler M, Saeger HD. Evaluation of the international study group of pancreatic surgery definition of postpancreatectomy hemorrhage in a high-volume center. *Surgery* 2012; 151(4): 612-620.
- <sup>298</sup> Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery* 2004;240(2): 205-213.
- <sup>299</sup> Aoki S, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Motoi F, Kumamaru H, et al. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 May;24(5):243-251.
- <sup>300</sup> van Rijssen LB, Koerkamp BG, Zwart MJ, Bonsing BA, Bosscha K, van Dam RM, et al. Nationwide prospective audit of pancreatic surgery: design, accuracy, and outcomes of the Dutch Pancreatic Cancer Audit. *HPB (Oxford)*. 2017 Oct;19(10):919-926.
- <sup>301</sup> Bezmarevic M, Panisic M, Soldatovic I, Mitrovic M, Mirkovic D. The Grade of Postoperative Complications Determines the Initiation Time for Oral Feeding after Pancreatoduodenectomy. *Clinical Nutrition* 2016; 35(1):S172.
- <sup>302</sup> Seufferlein T. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO - ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (vol 23, pg 33, 2012). *Annals of Oncology* 2013; 24:171-171.
- <sup>303</sup> Tepper J, Nardi G, Sutt H. Carcinoma of the pancreas: review of MGH experience from 1963 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. *Cancer* 1976;37:1519-24.
- <sup>304</sup> Griffin JF, Smalley SR, Jewell W, et al. Patterns of failure after curative resection of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1990;66:56-61.
- <sup>305</sup> Whittington R, Bryer MP, Haller DG, et al. Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1137-43.
- <sup>306</sup> Ryan DP. Adjuvant therapy for resected exocrine pancreatic cancer. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
- <sup>307</sup> Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(11):1806-13.
- <sup>308</sup> Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9293):1576-85.
- <sup>309</sup> Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(3):267-77.
- <sup>310</sup> Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary



---

adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012; 308(2):147-56.

<sup>311</sup> Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024.

<sup>312</sup> Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.

<sup>313</sup> Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-82; discussion 782-4.

<sup>314</sup> Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.

<sup>315</sup> Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-81.

<sup>316</sup> Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-26.

<sup>317</sup> Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.

<sup>318</sup> Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9–29.

<sup>319</sup> Ahrendt SA, PittHA. Surgical management of pancreatic cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16:725–734; discussion 734, 736–728, 740, 743.

<sup>320</sup> Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, Neale RE, Tempero M, Tuveson DA, Hruban RH, Neoptolemos JP. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;21(2):16022.

<sup>321</sup> Witkowski ER, Smith JK, Tseng JF. Outcomes following resection of pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:97-103.

<sup>322</sup> Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology*. 2012; 142:730–733; e739.

<sup>323</sup> Mukada T, Yamada S. Dysplasia and carcinoma in situ of the exocrine pancreas. *Tohoku J Exp Med*. 1982;137:115–124.

<sup>324</sup> Aichler M, Seiler C, Tost M, et al. Origin of pancreatic ductal adenocarcinoma from atypical flat lesions: a comparative study in transgenic mice and human tissues. *J Pathol*. 2012;226:723–734.

<sup>325</sup> Esposito I, Seiler C, Bergmann F, et al. Hypothetical progression model of pancreatic cancer with origin in the centroacinar-acinar compartment. *Pancreas*. 2007;35:212–217.

<sup>326</sup> Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg*. 1997;226:248–257; discussion 257–260.

- 
- <sup>327</sup> McDonald OG, Maitra A, Hruban RH. Human correlates of provocative questions in pancreatic pathology. *Adv Anat Pathol* 2012;19:351-362.
- <sup>328</sup> Shi C, Daniels JA, Hruban RH. Molecular characterization of pancreatic neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2008;15:185-195.
- <sup>329</sup> Lucas AL, Shakya R, Lipsyc MD, et al. High prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions. *Clin Cancer Res* 2013;19:3396-3403.
- <sup>330</sup> Scarlett CJ, Salisbury EL, Biankin AV, et al. Precursor lesions in pancreatic cancer: morphological and molecular pathology. *Pathology* 2011;43:183-200.
- <sup>331</sup> Verna EC, Hwang C, Stevens PD, et al. Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: a comprehensive strategy of imaging and genetics. *Clin Cancer Res* 2010;16:5028-5037.
- <sup>332</sup> Shi C, Klein AP, Goggins M, et al. Increased prevalence of precursor lesions in familial pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009;15:7737-7743.
- <sup>333</sup> Luttges J, Reinecke-Luthge A, Mollmann B, et al. Duct changes and k-ras mutations in the disease-free pancreas: analysis of type, age relation and spatial distribution. *Virchows Arch.* 1999;435:461-468.
- <sup>334</sup> Sipos B, Frank S, Gress T, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia revisited and updated. *Pancreatology.* 2009;9:45-54.
- <sup>335</sup> Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, et al. Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN). *Clin Cancer Res.* 2015;21:3522-3528.
- <sup>336</sup> Hassid BG, Lucas AL, Salomao M, et al. Absence of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia Predicts Poor Survival After Resection of Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2014;43: 1073-1077.
- <sup>337</sup> Matthaei H, Hong SM, Mayo SC, dal Molin M, Olino K, Venkat R, et al. Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transection margin does not influence outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(12):3493-9.
- <sup>338</sup> Hwang IK, Kim H, Lee YS, et al. Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia-3 in a background of chronic pancreatitis in pancreatic cancer patients. *Cancer Science.* 2015;106(10):1408-1413. doi:10.1111/cas.12744.
- <sup>339</sup> Matsuda Y, Furukawa T, Yachida S, Nishimura M, Seki A, Nonaka K, et al. The Prevalence and Clinicopathological Characteristics of High Grade Pancreatic Intraepithelial Neoplasia: Autopsy Study Evaluating the Entire Pancreatic Parenchyma. *Pancreas* 2017;46(5):658-664.
- <sup>340</sup> Oda Y, Aishima S, Morimatsu K, Shindo K, Fujino M, Mizuuchi Y, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia in the background of invasive ductal carcinoma of the pancreas as a prognostic factor. *Histopathology.* 2014;65(3):389-97.
- <sup>341</sup> Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33:1674-1685.
- <sup>342</sup> Lin CM, Huang HL, Chu FY, et al. Association between gastroenterological malignancy and diabetes mellitus and anti-diabetic therapy: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS One.* 2015; 10:e0125421.
- <sup>343</sup> Liszka Ł, Pająk J, Mrowiec S, Zielińska-Pająk E, Gołka D, Lampe P. Precursor lesions of early onset pancreatic cancer. *Virchows Archiv.* 2011;458(4):439-451.
- <sup>344</sup> Muniraj T, Chari ST. Diabetes and pancreatic cancer. *Minerva gastroenterologica e dietologica.* 2012;58(4):331-345.

- 
- <sup>345</sup> Aggarwal G, Rabe KG, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes in pancreatic cancer: A study in the primary care setting. *Pancreatol.* 2012;12:156–61.
- <sup>346</sup> Hong SM, Goggins M, Wolfgang CL et al. Vascular invasion in infiltrating ductal adenocarcinoma of the pancreas can mimic pancreatic intraepithelial neoplasia: a histopathologic study of 209 cases. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36; 235–241.
- <sup>347</sup> Wasif N, Ko CY, Farrell J, et al. Impact of Tumor Grade on Prognosis in Pancreatic Cancer: Should We Include Grade in AJCC Staging? *Annals of Surgical Oncology.* 2010;17(9):2312-2320. doi:10.1245/s10434-010-1071-7.
- <sup>348</sup> Rochefort MM, Ankeny JS, Kadera BE, Donald GW, Isacoff W, Wainberg ZA, et al. Impact of tumor grade on pancreatic cancer prognosis: validation of a novel TNMG staging system. *Ann Surg Oncol.* 2013 Dec;20(13):4322-9.
- <sup>349</sup> Kimura K, Amano R, Nakata B, Yamazoe S, Hirata K, Murata A, et al. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2014, 12:360
- <sup>350</sup> Fischer LK, Katz MH, Lee SM, Liu L, Wang H, Varadhachary GR, et al. The number and ratio of positive lymph nodes affect pancreatic cancer patient survival after neoadjuvant therapy and pancreaticoduodenectomy. *Histopathology.* 2016;68(2):210-20.
- <sup>351</sup> Hartwig W., Hackert T., Hinz U., et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Annals of Surgery.* 2011;254(2):311–319.
- <sup>352</sup> Hackert T, Schneider L, Büchler MW. Current State of Vascular Resections in Pancreatic Cancer Surgery. *Gastroenterology Research and Practice.* 2015;2015:120207.
- <sup>353</sup> Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PW. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1751–1756.
- <sup>354</sup> Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg.* 1999; 65(7):618–623; discussion 623–624.
- <sup>355</sup> Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma: An outcomes trial. *Cancer.* 2000;89(2):314–327.
- <sup>356</sup> White RR, Xie HB, Gottfried MR, et al. Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(3):214–221.
- <sup>357</sup> Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg.* 1995;221(6):721– 731; discussion 731–733.
- <sup>358</sup> Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas: implications for radiation therapy. *Ann Surg.* 1993;217(2):144–148.
- <sup>359</sup> Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival: a prospective, single-institution experience. *Ann Surg.* 1997;225(5): 621–633; discussion 633–636.
- <sup>360</sup> Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7(4): e1000267. doi:10.1371/journal.pmed.1000267.
- <sup>361</sup> Distler M, Ruckert F, Hunger M, et al. Evaluation of survival in patients after pancreatic head resection for ductal adenocarcinoma. *BMC Surgery* 2013;13:12.

- 
- <sup>362</sup> Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, Raraty M, Jackson R, Melling J, et al. The Impact of Positive Resection Margins on Survival and Recurrence Following Resection and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017 Oct 24. doi: 10.1097/SLA.0000000000002557.
- <sup>363</sup> Strobel O, Hartwig W, Hackert T, et al. Re-resection for isolated local recurrence of pancreatic cancer is feasible, safe, and associated with encouraging survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20(3):964-72.
- <sup>364</sup> Groot VP, van Santvoort HC, Romboust SJ, et al. Systematic review on the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after surgery; re-resection, chemoradiotherapy and SBRT. *HPB (Oxford)* 2017;19(2):83-92.
- <sup>365</sup> Nakayama H, Ohuchida K, Yoshida M, et al. Degree of desmoplasia in metastatic lymph node lesions is associated with lesion size and poor prognosis in pancreatic cancer patients. *Oncology Letters*. 2017;14(3):3141-3147. doi:10.3892/ol.2017.6549.
- <sup>366</sup> Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg* 2017;265(3):565-573.
- <sup>367</sup> Yhang JF, Hua R, Sun YW, et al. Influence of perineural invasion on survival and recurrence in patients with resected pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(9):5133-9.
- <sup>368</sup> Hirai I, Kimura W, Ozawa K, et al. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas* 2002;24(1):15-25.
- <sup>369</sup> Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1651–1660.
- <sup>370</sup> Delpero JR, Jeune F, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, et al. Prognostic Value of Resection Margin Involvement After Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: Updates From a French Prospective Multicenter Study. *Ann Surg*. 2017 Nov;266(5):787-796.
- <sup>371</sup> Assifi MM, Zhang S, Leiby BE, Pequignot EC, Xia B, Rosato E, et al. Tumor recurrence is independent of pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy or pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2013 Oct;217(4):621-7.
- <sup>372</sup> Miyazaki M, Yoshitomi H, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Furukawa K, et al. Repeat pancreatectomy for pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: is it worthwhile? *Surgery*. 2014 Jan;155(1):58-66.
- <sup>373</sup> Nagai S, Fujii T, Kodera Y, Kanda M, Sahin TT, Kanzaki A, et al. Recurrence pattern and prognosis of pancreatic cancer after pancreatic fistula. *Ann Surg Oncol*. 2011 Aug;18(8):2329-37.
- <sup>374</sup> Borzomati D, Perrone G, Nappo G, Valeri S, Amato M, Petitti T, et al. Microscopic Residual Tumor After Pancreaticoduodenectomy: Is Standardization of Pathological Examination Worthwhile? *Pancreas*. 2016 May-Jun;45(5):748-54.
- <sup>375</sup> Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and highgrade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv. Anat. Pathol*. 2009; 16; 267–282.
- <sup>376</sup> George SM, Mcakinen MJ, Jernvall P et al. Classification of advanced colorectal carcinomas by tumor edge morphology: evidence for different pathogenesis and significance of polypoid and nonpolypoid tumors. *Cancer* 2000; 89; 1901– 1909.
- <sup>377</sup> Hingorani SR, Petricoin EF, Maitra A et al. Preinvasive and invasive ductal pancreatic cancer and its early detection in the mouse. *Cancer Cell* 2003; 4; 437–450.

---

<sup>378</sup> Hingorani SR, Wang L, Multani AS et al. Trp53R172H and KrasG12D cooperate to promote chromosomal instability and widely metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma in mice. *Cancer Cell* 2005; 7; 469–483.

<sup>379</sup> Ijichi H, Chytil A, Gorska AE et al. Aggressive pancreatic ductal adenocarcinoma in mice caused by pancreas-specific blockade of transforming growth factor-beta signaling in cooperation with active Kras expression. *Genes Dev.* 2006; 20; 3147–3160.

<sup>380</sup> Mirkovic D, Bezmarevic M, Tufegdzcic T, Mickovic S, Soldatovic I. Grade and number of pancreatic intraepithelial neoplasia in resected specimens after Whipple procedure for ductal adenocarcinoma and local tumor recurrence. *Pancreatology.* 2013;13(3):S53.

<sup>381</sup> Bezmarevic M, Mirkovic D, Tufegdzcic I. Relationship Between Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (Panin) in Resected Specimens After Whipple's Procedure. *Pancreas.* 2013; 42(8):1340-1340

<sup>382</sup> Bezmarevic M, Mirkovic D, Tufegdzcic T. Clinical and pathologic factors in local recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreatology.* 2014;14(3):S86.

<sup>383</sup> Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg* 2009;250(1):81-7.

---

## 9. СКРАЋЕНИЦЕ

APA – Америчка панкреасна асоцијација (American Pancreatic Association)

ASA – Америчко удружење анестезиолога (American Society of Anaesthesiologists)

AJCC - American Joint Committee for Cancer Classification-AJCC

AS – Аритметичка средина;

BMI – индекс телесне масе (body mass index)

CA (19.9) – угљена анхидраза (туморски маркер)

CEA – карциномски ембрионални антиген

CI – интервал поверења (Confidence interval)

CDK - циклин-зависне киназе

CD – маркер диференцијације (cluster of differentiation)

COX - циклооксигеназе

Cap – капецитабин

DM – дијабетес мелитус

DGE – успорено желудачно пражњење

EUS – ендоскопски ултразвук

ERCP - ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија

EN – ентерална нутриција

EPC – Европски панкреасни клуб (European Pancreatic Club)

EGF - Епидермални фактор раста

FGF - фибробластни фактор раста

FAP - Фамилијарна аденоматозна полипоза

---

FAMMM - Familial atypical multiple mole melanoma

FU – флуороурацил

Gem – гемцитабин

HNPCC - Наследни неполипозни карцином колона

HG – хистолошки градус

HE - хематоксилин еозин

HT – хемиотерапија

IPMN – Интрадукталне папиларне муцинозне неоплазије

IPDA – Доња панкреатико-дуоденална артерија

IAP – Интернационална асоцијација панкреатолога (International Association of Pancreatology)

ISGPS - Интернационална студијска група за хирургију панкреаса

ISGPF - Интернационалне студијске групе за фистулу панкреаса

JPS – Јапанско панкреасно удружење (Japanese Pancreas Society)

L – лимфатична инвазија

LV - леуковорин

MCN – муцинозне цистичне неоплазије

MMP - матриксне металопроотеиназе

MRCР – магнетна резонанција холангиопанкреатографија

MSCT – мултислајсна компјутеризована томографија

MRI – магнетна резонанција

N – статус лимфних нодуса

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

---

n – перинеурална инвазија

PDAC – панкреасни дуктални аденокарцином

PanIN – панкреасна интра-епителијална неоплазија

PD – панкреатикодуоденектомија

PPPD – пилорус презервирајућа панкреатикодуоденектомија

PJA - панкреатикојејуностомија

PGA – панкреатикогастростомија

POPF – постоперативна панкреасна фистула

POBF – постоперативна билијарна фистула

PH - патохистологија

PET - позитронска емисиона томографија

PI3K - Фосфатидилинозитол-3-киназа

PV – Портна вена

PSCA - Простата стем ћелијски антиген

R – ресекциони статус

RT – радиотерапија

RHA – десна хепатична артерија

SD – Стандардна девијација

SMA – Горња мезентерична артерија;

SMV – Горња мезентерична вена;

SW – Стандардна Whipple-ова процедура

SCN – серозна цистична неоплазма

TNM - tumor, node, metastasis



---

TIA - транзиторни исхемични атак

TPN – тотална парентерална нутриција

TGF - трансформишући фактор раста

UZ – ултразвук

uPA - Активатор уринарног плазминогена

UICC - Union Internationale Contra le Cancer

V – васкуларна инвазија